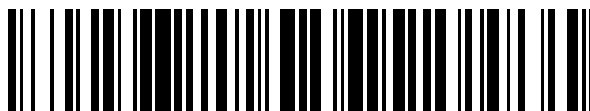


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 520**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2014 PCT/EP2014/075890**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2014 E 14808895 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3077383**

54 Título: **Quinazolinas sustituidas con sulfoximina para composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

04.12.2013 EP 13195720

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

12.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLEY, JOERG;
BLUM, ANDREAS;
GOTTSCHLING, DIRK;
HEHN, JOERG P. y
WIEDENMAYER, DIETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 693 520 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

Quinazolininas sustituidas con sulfoximina para composiciones farmacéuticas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina y su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus consecutivas complicaciones y enfermedades y composiciones farmacéuticas que los contienen.

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

Antecedentes de la invención

15 Las enfermedades metabólicas son enfermedades causadas por un procedimiento metabólico anormal y pueden ser congénitas debido a una anomalía enzimática hereditaria o adquiridas 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 divulgación se refiere más particularmente al tratamiento y/o la profilaxis de, en particular, enfermedades metabólicas del metabolismo de lípidos y carbohidratos, y las consecutivas complicaciones y trastornos asociados a las mismas. Los trastornos lipídicos cubren un grupo de afecciones que causan anomalías en el nivel y el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas en plasma. Por tanto, las hiperlipidemias son de particular relevancia clínica ya que estas constituyen un importante factor de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y las enfermedades vasculares posteriores, tales como la cardiopatía coronaria.

25 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 autoinmunitaria, lo que lleva a una insulinitis con la posterior destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans que son responsables de la síntesis de insulina. Además, en la diabetes autoinmunitaria latente en adultos (LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001) las células beta son destruidas debido a un ataque autoinmunitario. La cantidad de insulina producida por las células de los islotes pancreáticos restantes es demasiado baja, lo que da como resultado 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 incapacitante, 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 obesidad, hipertensión, cardiopatía e hiperlipidemia, para las que las personas con diabetes corren un riesgo considerable.

45 La obesidad se asocia a un mayor riesgo de enfermedades de seguimiento, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, 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 denominado 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 una diabetes tipo II, una cardiopatía y otras apariciones del síndrome metabólico (véase, por ejemplo, Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002).

50 En una realización de la presente invención, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y sus consecutivas complicaciones y trastornos, tales como tolerancia alterada a la glucosa, diabetes (preferentemente, diabetes tipo II), complicaciones diabéticas, tales como gangrena diabética, artropatía diabética, osteopenia diabética, glomerosclerosis diabética, nefropatía diabética, dermatopatía diabética, neuropatía diabética, catarata diabética y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome de pies diabéticos, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglucémico, coma hiperglucémico, acidosis diabética,

cetoacidosis diabética, glomerulonefrosis intracapilar, síndrome de Kimmelstiel-Wilson, amiotrofia diabética, neuropatía autonómica diabética, mononeuropatía diabética, polineuropatía diabética, angiopatías diabéticas, angiopatía periférica diabética, úlcera diabética, artropatía diabética u obesidad en la diabetes.

5 En una realización adicional, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de lípidos (es decir, trastornos lipídicos) y sus consecutivas complicaciones y trastornos, tales como hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, hiperlipoproteinemia de Fredrickson, hiperbetalipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia de tipo lipoproteína de baja densidad [LDL], hipergliceridemia pura, hipergliceridemia endógena, hipercolesterolemia aislada, hipertrogliceridemia aislada, enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, isquemia, venas varicosas, 10 oclusión de la vena retiniana, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, estenocardia, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, glomerulopatía, trastornos tubulointestinales, insuficiencia renal, angiostenosis, o trastornos cerebrovasculares, tales como apoplejía cerebral.

15 En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hematopoyéticos y sus consecutivas complicaciones y trastornos, tales como leucemia mielóide aguda (LMA), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin; enfermedad hematopoyética, leucemia aguda no linfocítica (LANL), enfermedad mieloproliferativa, leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mielomonocítica aguda (LMMoA), mieloma múltiple, policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), tumor de Wilm o sarcoma de Ewing.

20 En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de cáncer y complicaciones y trastornos consecutivos, tales como cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma ovárico, carcinoma cervical, cáncer de endometrio, tumor cerebral, cáncer de testículos, carcinoma laríngeo, osteocarcinoma, cáncer prostático, retinoblastoma, carcinoma hepático, cáncer de pulmón, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma tiroideo, cáncer de esófago, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de piel, osteosarcoma, 25 rabdomiosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer metastásico, caquexia o dolor.

Determinados fármacos contra el cáncer, tales como el cisplatino, están relacionados con efectos secundarios graves, tales como la nefrotoxicidad u ototoxicidad, que pueden ser limitantes de la dosis. La activación de las MNK se ha relacionado con estos efectos secundarios. En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis del daño al 30 oído o riñón, en particular, para la prevención o el tratamiento del daño al oído y al riñón inducido por el fármaco.

Además, los compuestos según la invención son útiles para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades relacionadas con las citocinas.

35 Tales enfermedades son, entre otras, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, alergias u otras afecciones asociadas a citocinas proinflamatorias.

Se presentan enfermedades alérgicas e inflamatorias, tales como inflamación aguda o crónica, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad intestinal inflamatoria, asma y choque séptico y sus consecutivas complicaciones y trastornos asociados a las mismas.

40 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 costes de atención médica, sino que también son, a menudo, paralizantes y debilitantes.

45 Aunque la inflamación es el procedimiento patógeno 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.

50 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 inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones, tal como artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel, tales como quemaduras solares, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eccema, dermatitis, formación de injertos agudos o crónicos, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal, tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, 55 salpingitis, ooforitis, endometriitis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomielitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias, tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar inflamatoria y síndrome de dificultad respiratoria del adulto y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, valvulopatía mitral reumática, valvulopatía aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, 60

5 faringitis, polimialgia reumática, tendinitis del hombro o bursitis, gota, pseudo gota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de la tiroides seleccionadas entre tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, síndrome séptico, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis con semilunas, pancreatitis, endomiometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, pirosis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriáticas, fibrosis intestinal, bronquiectasia y atropatías enteropáticas.

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

20 La producción excesiva de citocinas también ha intervenido en la mediación de determinadas complicaciones de infecciones por bacterias, hongos y/o virus, tales como choque endotóxico, choque séptico y síndrome del choque tóxico, y en la mediación de determinadas complicaciones de la cirugía o lesión del SNC, tales como ictus isquémico.

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

30 De manera adicional, las composiciones de la invención se pueden usar para tratar la inflamación asociada a enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), glomerulonefritis, artritis reumatoide, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, glomerulonefritis, artritis reumatoide, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis y enfermedad de injerto contra huésped.

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

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

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

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

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar o evitar una enfermedad seleccionada entre inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide,

psoriasis, EPOC, enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

Las proteínas cinasas son enzimas importantes implicadas en la regulación de muchas funciones celulares. El gen de la LK6-serina/treonina-cinasa de *Drosophila melanogaster* se describió como una cinasa 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 una función en la modulación de la vía de señal RAS (Genetics 2000 156 (3): 1219-1230). Los homólogos humanos más cercanos de la LK6-cinasa de *Drosophila* son la MAP-cinasa que interactúa con la cinasa 2 (MNK2, por ejemplo, las variantes MNK2a y MNK2b) y la MAP-cinasa que interactúa con la cinasa 1 (MNK1) y las variantes de la misma. Estas cinasas se localizan principalmente en el citoplasma. Las MNK son fosforiladas por las p42 MAP cinasas Erk1 y Erk2 y las p38-MAP cinasas. Esta fosforilación se desencadena en respuesta a factores de crecimiento, ésteres de forbol y oncogenes, tales como Ras y Mos, y por moléculas de señalización de estrés y citocinas. La fosforilación de las proteínas MNK estimula su actividad cinasa 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 de la 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 cinasas que interactúan con la MAP cinasa. Por tanto, la activación de proteínas MNK puede conducir a una estimulación indirecta o a una regulación de la traducción de proteínas, por ejemplo, por el efecto sobre la fosfolipasa 2 alfa citosólica (BBA 1488: 124-138, 2000).

El documento WO 03/037362 desvela un enlace entre los genes de la MNK humanos, particularmente las variantes de los genes de la MNK2 humanos, y las enfermedades que están asociadas a la regulación del peso corporal o termogénesis. Se postula que los genes de la MNK humanos, particularmente las variantes MNK2, intervienen en enfermedades, tales como, por ejemplo, enfermedades metabólicas que incluyen obesidad, trastornos de la alimentación, caquexia, diabetes *mellitus*, hipertensión, cardiopatía coronaria, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares, cáncer de los genitales y apnea del sueño, y en enfermedades relacionadas con la defensa ROS, tales como, por ejemplo, diabetes *mellitus* y cáncer. Además, el documento WO 03/037362 desvela el uso de secuencias de ácido nucleico de la familia de genes de las cinasas (MNK) que interactúan con la MAP cinasa y las secuencias de aminoácido que codifican estos y el uso de estas secuencias o de los efectores de ácidos nucleicos o polipéptidos de 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 cinasas 2a y 2b (MNK2a y MNK2b) que interactúan con la MAP cinasa 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, se describen ésteres metílicos de ácido 4-hidroxibenzoico como una sustancia que se une a la proteína MNK2 humana.

La primera prueba de la función de las MNK en la inflamación fue proporcionada por estudios que demostraron la activación de MNK1 por estímulos proinflamatorios. Las citocinas 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, simultánea con una fosforilación de su sustrato eIF4E (Ueda y col., Mol Cell Biol 24 (15): 6539-6549, 2004).

Además, se ha demostrado que MNK1 interviene en la regulación de la producción de citocinas 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).

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 se unen y controlan 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 .

TNF α no es la única citocina regulada por una ARE. Las ARE funcionales también se encuentran en las transcripciones de varias interleucinas, 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 las citocinas, además de la de TNF α .

Las pruebas actuales demuestran que las MNK actúan como dianas corriente abajo de la señalización inflamatoria, así como mediadoras de la respuesta inflamatoria. Su intervención en la producción de TNF α , RANTES y citocinas potencialmente adicionales sugiere la inhibición de las MNK como estrategia para la intervención terapéutica antiinflamatoria.

5 MNK1 y MNK2 (incluidas todas las formas de empalme) fosforilan el factor de traducción eIF4E en Serine 209. Los ratones con genes de la MNK1/2 inactivados carecen completamente de fosforilación en Serine 209, lo que indica que las MNK cinasas son las únicas cinasas 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 neoplasias malignas 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 determinar la actividad oncogénica (por ejemplo, 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 ciclinaD1 (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 como 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). Por tanto, se espera que la inhibición de MNK1 y MNK2 tenga efectos beneficiosos en las neoplasias malignas humanas.

Se han descrito inhibidores de MNK (denominados CGP57380 y CGP052088) (véase 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 cinasa *in vitro* 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 cinasa. 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.

Los documentos DE 10 2007 024 470 y WO 2008/141843 desvelan derivados de quinolina y/o quinazolina sustituida con sulfoximina que se reivindica que actúan como inhibidores de la cinasa receptora de la secuencia amplificada de hepatoma de producción de eritropoyetina.

35 **Objetivo de la presente invención**

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

40 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 cinasa 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.

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

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

50 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto según la invención.

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

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

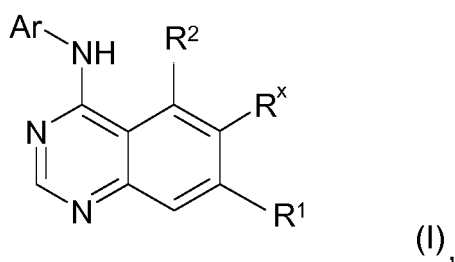
Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar compuestos de partida y/o intermedios adecuados en procedimientos para la síntesis de nuevos compuestos.

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

5 **Objeto de la invención**

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

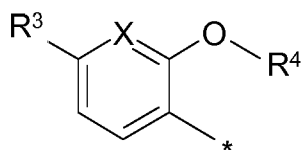
La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I general:



10

en los que

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

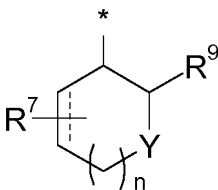


en el que X es CH o N;

15

R³ es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH₂; y

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



en el que

20

---- es un enlace sencillo o doble;

n es 0 o 1;

Y es O o NR^{N1};

R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₃-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃;

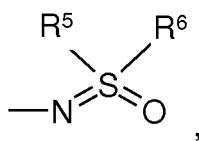
25

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)₁₋₃-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetaniilo y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄; y

R⁹ es H o R⁹ junto con R⁷ forman -CH₂- o -(CH₂)₂;

en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} y R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más de F u-O-(alquilo C₁₋₃);

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



en el que

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en el que cada grupo alquilo de R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más de F o con un -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, -O-heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo o fenilo; y

R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más de 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 elementos que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^{N2}, en el que R^{N2} 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);

y en el que R⁵, R⁶ y los heterociclos formados por R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, pueden estar sustituidos, cada uno, independientemente, con halógeno, CN, OH, alquilo C₁₋₃ o -O-(alquilo C₁₋₃); y

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

R^x es H o halógeno; y en el que, si no se especifica de otro modo, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores es lineal o ramificado y puede estar sustituido con uno a tres de F;

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

En un aspecto adicional, se describen los procedimientos de la presente invención para la preparación de un compuesto de Fórmula I general y compuestos intermedios nuevos en estos procedimientos.

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

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

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I general o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento terapéutico, tal como se describe anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la Fórmula I general 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 materia a partir de la memoria descriptiva y la parte experimental, tal como se describe anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de otro modo, los grupos, residuos y sustituyentes, particularmente Ar, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^x, R^{N1} y R^{N2} se definen de la materia anterior y posterior 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 según la invención se darán en lo sucesivo en el presente documento. Cualquiera y cada una de estas definiciones pueden combinarse con otras.

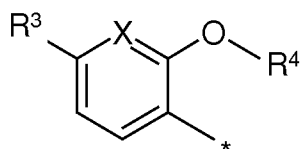
Ar:

Ar-G1:

Según una realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G1, tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

5 **Ar-G2:**

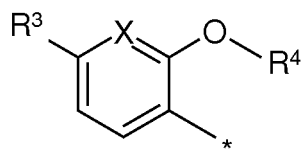
Según otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G2 que consiste en:



10 en el que X es CH o N;
R³ es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH₂; y
R⁴ es tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

Ar-G3:

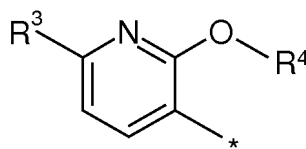
Según otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G3 que consiste en:



15 en el que X es CH o N;
R³ es H, F o Cl; y
R⁴ es tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

Ar-G4:

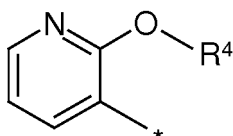
Según otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G4 que consiste en:



20 en el que R³ es H o Cl; y
R⁴ es tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

Ar-G5:

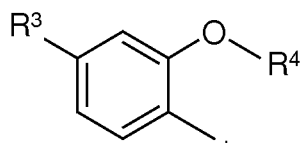
Según otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G5 que consiste en:



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

Ar-G6:

Según otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G6 que consiste en:

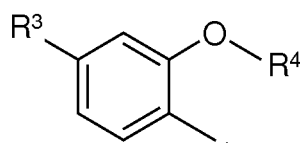


en el que R³ es F o Cl; y

R⁴ es tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

Ar-G7:

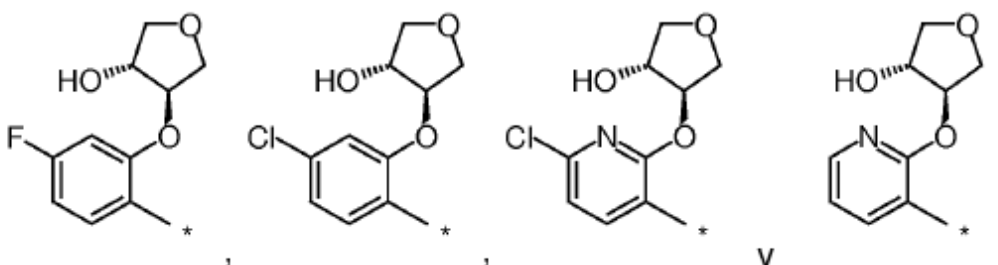
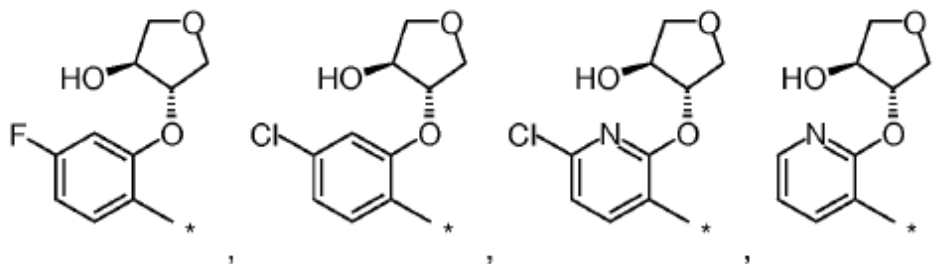
5 Según otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G7 que consiste en:



en el que R³ es F; y

R⁴ es tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

Según otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo que consiste en



10

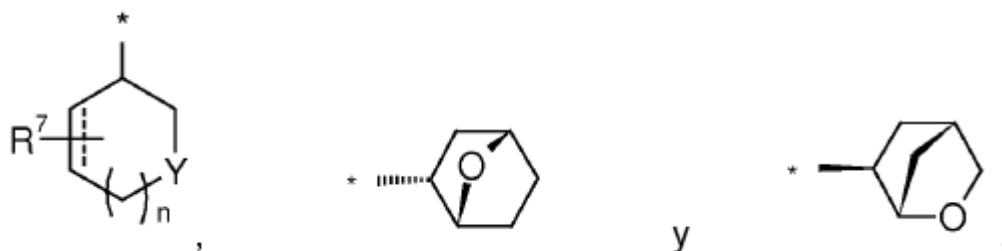
R⁴:

R⁴-G1:

Según una realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G1, tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

15 **R⁴-G²:**

Según otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2 que consiste en:



en el que

--- es un enlace sencillo o doble;

n es 0 o 1;

Y es O o NR^{N1};

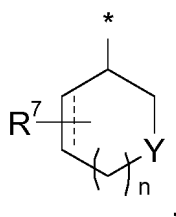
R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₃-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃; y

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)₁₋₃-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetanilo y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄;

en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} y R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más de F u-O-(alquilo C₁₋₃).

R⁴-G2a:

Según otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2a que consiste en:



en el que

--- es un enlace sencillo o doble;

n es 0 o 1;

Y es O o NR^{N1};

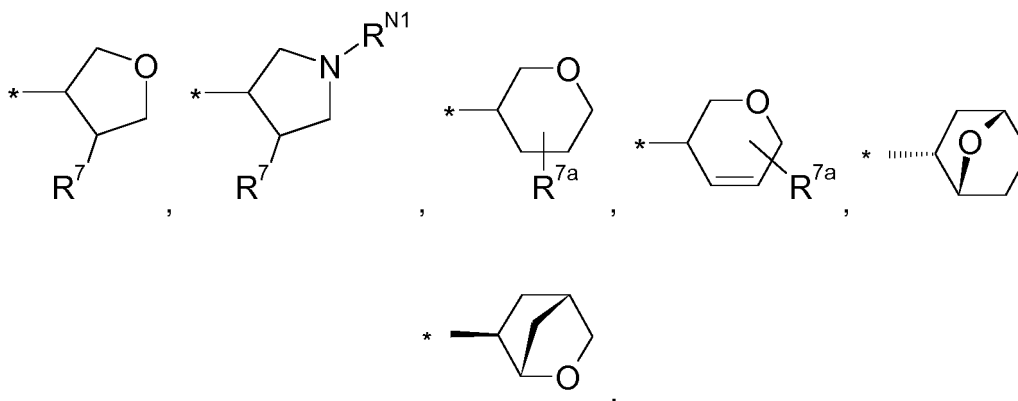
R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₃-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃; y

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)₁₋₃-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetanilo y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄;

en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} y R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más de F u-O-(alquilo C₁₋₃).

R⁴-G3:

Según otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G3 que consiste en:



en el que

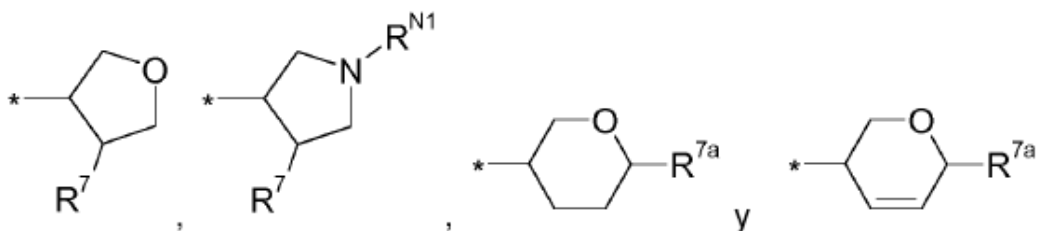
R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-3} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-3} , $-C(O)$ - O - (CH_2) -fenilo y $-SO_2$ -alquilo C_{1-3} ;

5 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, $-O$ - $(alquilo C_{1-3})$, $-O$ - (CH_2) - $(cicloalquilo C_{3-7})$, $-O$ - $(CH_2)_{1-3}$ -fenilo, $-O$ -oxetanilo y $-O$ - $C(O)$ -alquilo C_{1-4} ; y

R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en OH y $-O$ - $(alquilo C_{1-3})$, en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} , R^7 y R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más de F o uno de $-O$ - $(alquilo C_{1-3})$.

R^4 -G3a:

10 Según otra realización, el grupo R^4 se selecciona entre el grupo R^4 -G3a que consiste en:



en el que

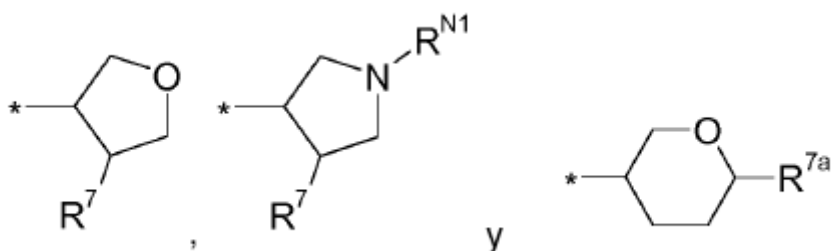
R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-3} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-3} , $-C(O)$ - O - (CH_2) -fenilo y $-SO_2$ -alquilo C_{1-3} ;

15 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, $-O$ - $(alquilo C_{1-3})$, $-O$ - (CH_2) - $(cicloalquilo C_{3-7})$, $-O$ - $(CH_2)_{1-3}$ -fenilo, $-O$ -oxetanilo y $-O$ - $C(O)$ -alquilo C_{1-4} ; y

R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en OH y $-O$ - $(alquilo C_{1-3})$, en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} , R^7 y R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más de F o uno de $-O$ - $(alquilo C_{1-3})$.

20 **R^4 -G4:**

Según otra realización, el grupo R^4 se selecciona entre el grupo R^4 -G4 que consiste en:



en el que

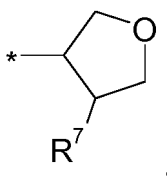
R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-3} , $-C(O)$ - CH_3 y $-SO_2$ - CH_3 ;

25 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, $-O$ - $(alquilo C_{1-3})$ y $-O$ - (CH_2) -ciclopropilo; y

R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en OH y $-O$ - CH_3 , en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} , R^7 y R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más de F o uno de $-O$ - CH_3 .

R^4 -G4a:

30 Según otra realización, el grupo R^4 se selecciona entre el grupo R^4 -G4a que consiste en:

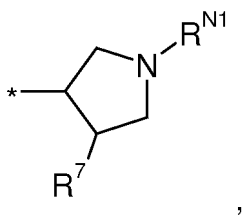


en el que

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH y -O-(alquilo C_{1-3}), en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^7 está opcionalmente sustituido con uno a tres de F o uno de -O- CH_3 .

5 **R^4 -G4b:**

Según otra realización, el grupo R^4 se selecciona entre el grupo R^4 -G4b que consiste en:



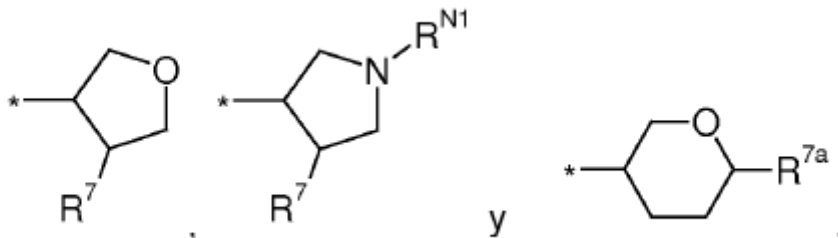
en el que

R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-3} , -C(O)- CH_3 y - SO_2 - CH_3 ; y

10 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en OH y -O- CH_3 , en el que el grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} y el grupo CH_3 mencionado en la definición de R^7 están opcionalmente sustituidos con uno a tres de F.

R^4 -G5:

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



15

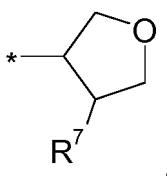
en el que

R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH_3 y - SO_2 - CH_3 ; y

20 R^7 y R^{7a} se seleccionan entre el grupo que consiste en OH y -O-(alquilo C_{1-3}), en el que el grupo -O-alquilo mencionado en la definición de R^7 está opcionalmente sustituido con uno a tres de F.

R^4 -G5a:

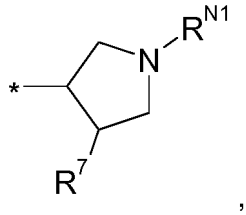
Según otra realización, el grupo R^4 se selecciona entre el grupo R^4 -G5a que consiste en:



25 en el que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en OH y -O-(alquilo C_{1-3}), en el que el grupo -O-alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F.

R⁴-G5b:

Según otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G5b que consiste en:

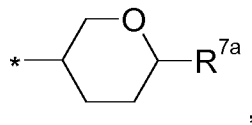


en el que

- 5 R^{N1} es CH₃ o -SO₂-CH₃; y
R⁷ es OH.

R⁴-G5c:

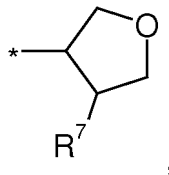
Según otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G5c que consiste en:



- 10 en el que
R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en OH y -O-CH₃.

R⁴-G6:

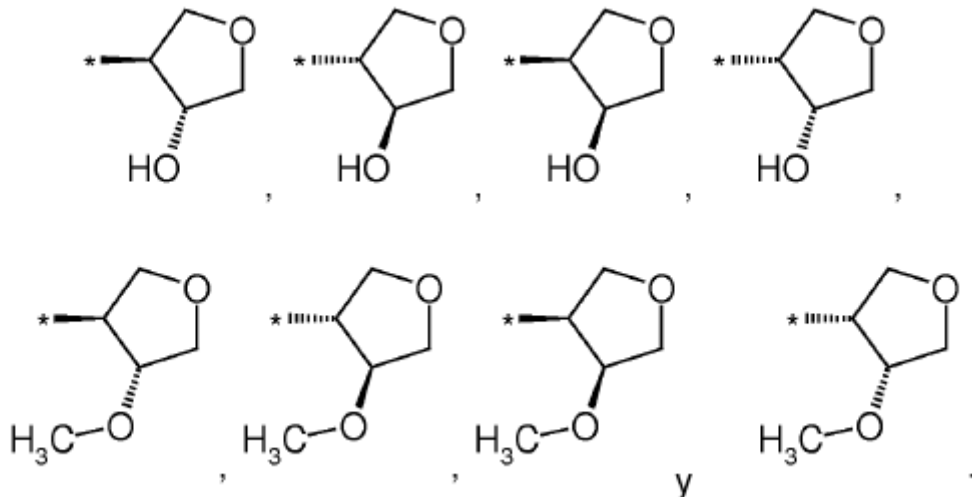
Según otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G6 que consiste en:



- 15 en el que R⁷ es OH o -O-CH₃.

Según una realización, los sustituyentes del sistema de anillos de R⁴ están en la posición trans.
Según otra realización, los sustituyentes del sistema de anillos de R⁴ están en la posición cis.

Según otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

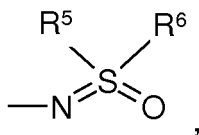


R¹:**R¹-G1:**

Según una realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G1, tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

5 **R¹-G2:**

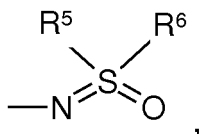
Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G2 que consiste en:



10 en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropiraniilo, piridinilo y fenilo,
en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de F o con uno de -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo; y

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

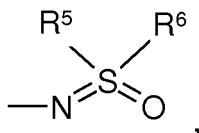
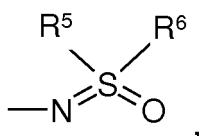
15 o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 elementos que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^{N2},
en el que R^{N2} es H o alquilo C₁₋₃;
y en el que R⁵, R⁶ y los heterociclos formados por R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, pueden estar sustituidos, cada uno, independientemente, con F, Cl, Br, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), alquilo C₁₋₃.

R¹-G3:20 Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3 que consiste en:

en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo y fenilo,
en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F o con uno de -O-CH₃ o fenilo; y

25 R⁶ es alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de F;

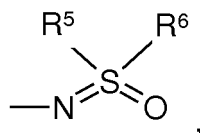
o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 elementos, que está opcionalmente sustituido con OH o CH₃.

R¹-G3a:Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3a que consiste en:30 en el que R⁵ es de alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo o fenilo; y R⁶ es metilo.**R¹-G3aa:**Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3aa que consiste en:

en el que R⁵ es metilo o etilo; y
R⁶ es metilo.

R¹-G3b:

Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo **R¹-G3b** que consiste en:

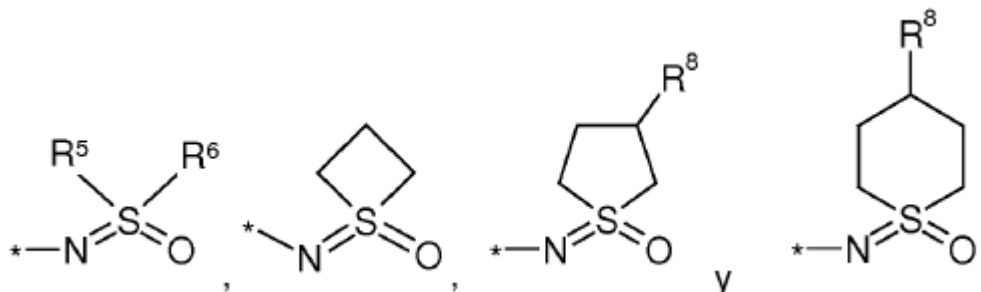


5

en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 elementos, que está opcionalmente sustituido con OH o CH₃.

R¹-G4:

Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G4 que consiste en:



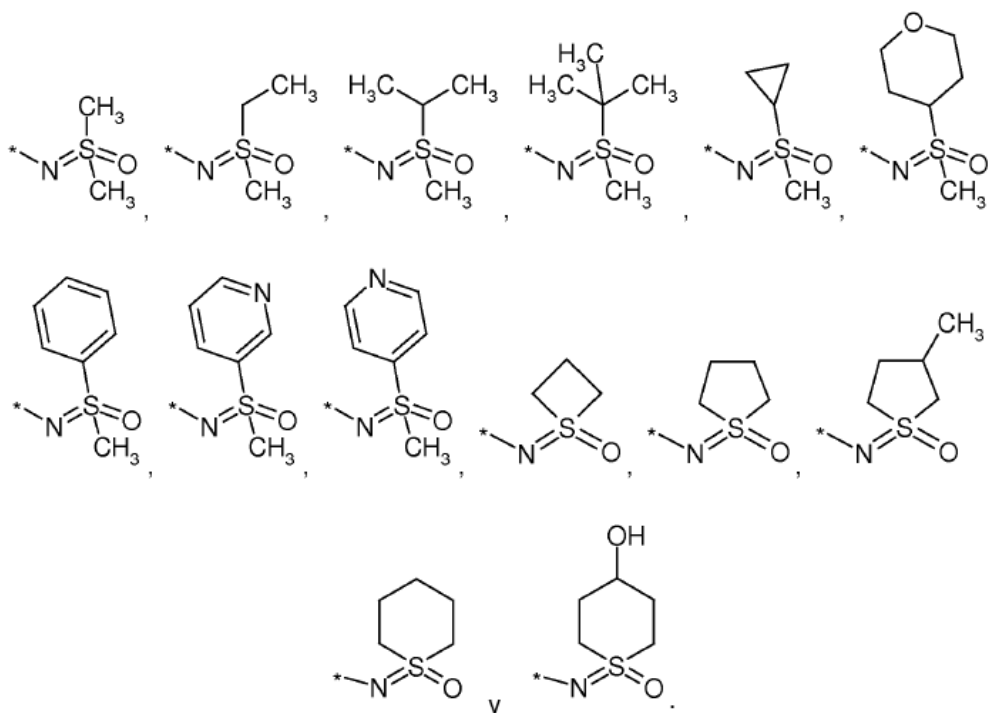
10

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

R⁶ es CH₃, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de F; y
R⁸ es H, OH o CH₃.

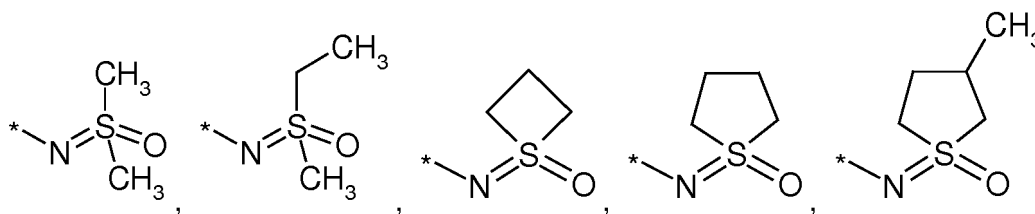
R¹-G5:

15 Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G5 que consiste en:

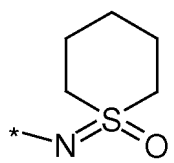


R¹-G6:

Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G6 que consiste en:



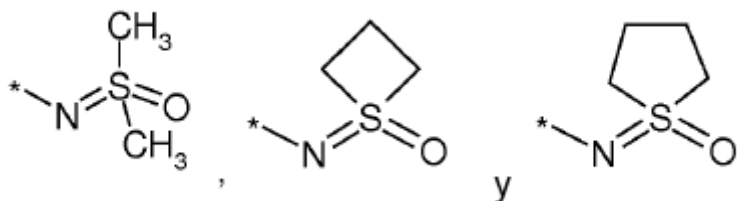
y



5

R¹-G7:

Según otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G7 que consiste en:



10

R²:

R²-G1:

Según una realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G1, tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

R²-G2:

15 Según 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 de F.

R²-G3:

Según otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G3 que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-(alquilo C₁₋₂), en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F.

R²-G4:

20 Según otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G4 que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, -O-CH₃ y -O-CH₂CH₃.

R²-G5:

Según otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G5 que consiste en F, Cl, CH₃ y -O-CH₃.

R²-G6:

25 Según otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G6 que consiste en CH₃.

R^x:

R^x-G1:

Según una realización, el grupo R^X se selecciona entre el grupo R^X -G1, tal como se define anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

R^X -G2:

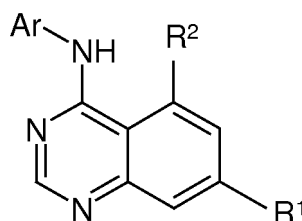
Según otra realización, el grupo R^X se selecciona entre el grupo R^X -G2 que consiste en H y F.

5 **R^X -G3:**

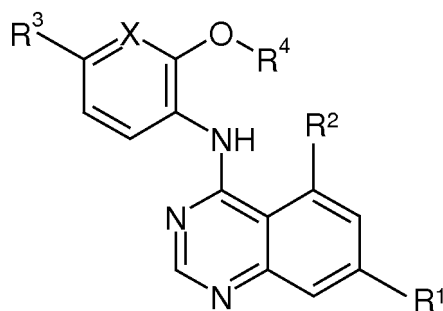
Según otra realización, el grupo R^X se selecciona entre el grupo R^X -G3 que consiste en H.

Las siguientes realizaciones preferidas de compuestos de Fórmula I se describen usando las Fórmulas I.1 a I.4 genéricas, en los que se incluyen cualquiera de los tautómeros y estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales de los mismos, en particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

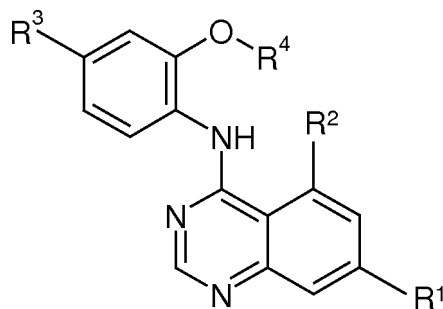
I.1



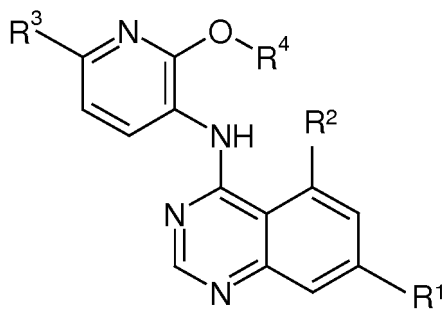
I.2



I.3



I.4



10

en las que las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y Ar se definen tal como anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

En la siguiente tabla, se exponen ejemplos de realizaciones subgenéricas preferidas según la presente invención, en la que cada grupo sustituyente de cada realización se define según las definiciones expuestas anteriormente en el

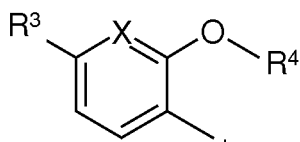
presente documento y en la que todos los otros sustituyentes de Fórmula I se definen según las definiciones expuestas anteriormente en el presente documento:

Realización	Ar	R ⁴	R ¹	R ²	R ^x
E-1	Ar-G1	R ⁴ -G1	R ¹ -G1	R ² -G1	R ^x -G1
E-2	Ar-G2	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ^x -G2
E-3	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G3	R ^x -G3
E-4	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G3	R ² -G3	R ^x -G2
E-5	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G3a	R ² -G3	R ^x -G2
E-6	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G3aa	R ² -G3	R ^x -G2
E-7	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G3b	R ² -G3	R ^x -G2
E-8	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G4	R ² -G3	R ^x -G2
E-9	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G5	R ² -G3	R ^x -G2
E-10	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G6	R ² -G3	R ^x -G2
E-11	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G7	R ² -G3	R ^x -G2
E-12	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G2	R ² -G2	R ^x -G2
E-13	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G2	R ² -G3	R ^x -G3
E-14	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G3	R ² -G3	R ^x -G2
E-15	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G3a	R ² -G3	R ^x -G2
E-16	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G3aa	R ² -G3	R ^x -G2
E-17	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G3b	R ² -G3	R ^x -G2
E-18	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G4	R ² -G3	R ^x -G2
E-19	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G5	R ² -G3	R ^x -G2
E-20	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G6	R ² -G3	R ^x -G2
E-21	Ar-G3	R ⁴ -G2a	R ¹ -G7	R ² -G3	R ^x -G2
E-22	Ar-G4	R ⁴ -G4b	R ¹ -G7	R ² -G5	R ^x -G3
E-23	Ar-G4	R ⁴ -G5a	R ¹ -G7	R ² -G5	R ^x -G3
E-24	Ar-G5	R ⁴ -G4b	R ¹ -G7	R ² -G5	R ^x -G3
E-25	Ar-G5	R ⁴ -G5a	R ¹ -G7	R ² -G5	R ^x -G3
E-26	Ar-G6	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G3	R ^x -G2
E-27	Ar-G6	R ⁴ -G3	R ¹ -G5	R ² -G3	R ^x -G3
E-28	Ar-G6	R ⁴ -G3a	R ¹ -G3	R ² -G4	R ^x -G3
E-29	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G5	R ² -G4	R ^x -G3
E-30	Ar-G6	R ⁴ -G5	R ¹ -G6	R ² -G4	R ^x -G3
E-31	Ar-G6	R ⁴ -G6	R ¹ -G7	R ² -G4	R ^x -G3
E-32	Ar-G7	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G3	R ^x -G2
E-33	Ar-G7	R ⁴ -G3	R ¹ -G5	R ² -G3	R ^x -G3
E-34	Ar-G7	R ⁴ -G3a	R ¹ -G3	R ² -G4	R ^x -G3
E-35	Ar-G7	R ⁴ -G4	R ¹ -G5	R ² -G4	R ^x -G3

(continuación)

Realización	Ar	R ⁴	R ¹	R ²	R ^x
E-36	Ar-G7	R ⁴ -G5	R ¹ -G6	R ² -G4	R ^x -G3
E-37	Ar-G7	R ⁴ -G6	R ¹ -G7	R ² -G4	R ^x -G3

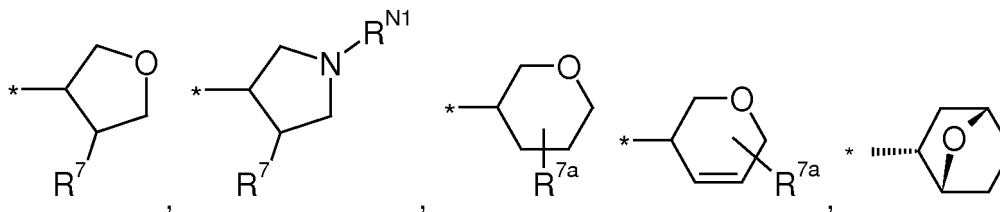
Una realización de la invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula I, en los que Ar se selecciona entre el grupo Ar-G3 que consiste en:



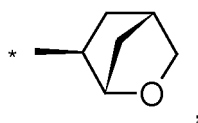
5 en el que X es CH o N;

R³ es H, F o Cl; y; y

R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G3 que consiste en:



y



10

en el que

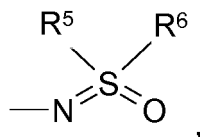
R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃;

15

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetanilo y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄; y

R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en OH y -O-(alquilo C₁₋₃), en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1}, R⁷ y R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más de F o uno de -O-(alquilo C₁₋₃);

R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3 que consiste en:



20

en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo y fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F o con uno de -O-CH₃ o fenilo; y

R⁶ es alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de F;

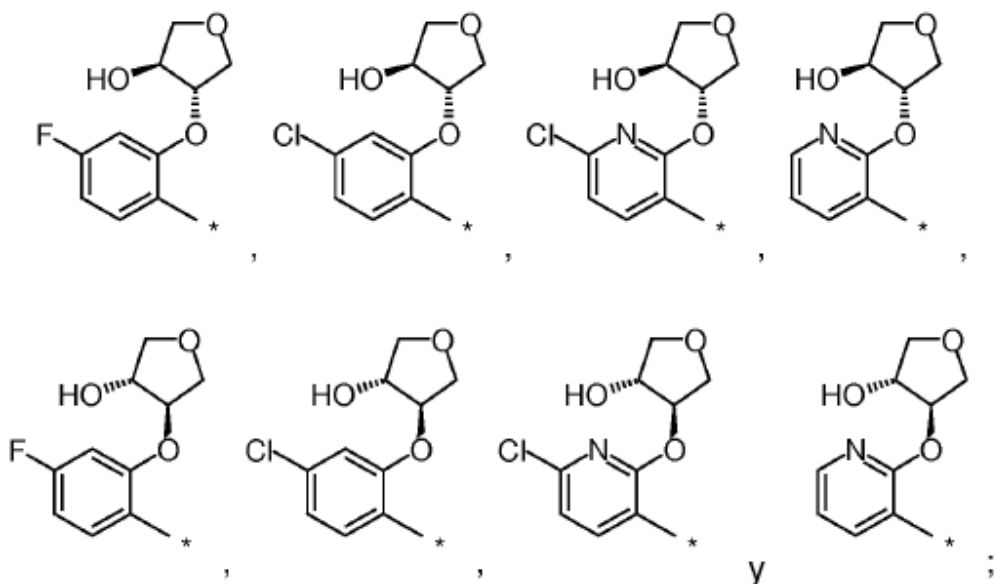
25

o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 elementos, que está opcionalmente sustituido con OH o CH₃;

R² se selecciona entre el grupo R²-G3 que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-(alquilo C₁₋₂), en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F; y

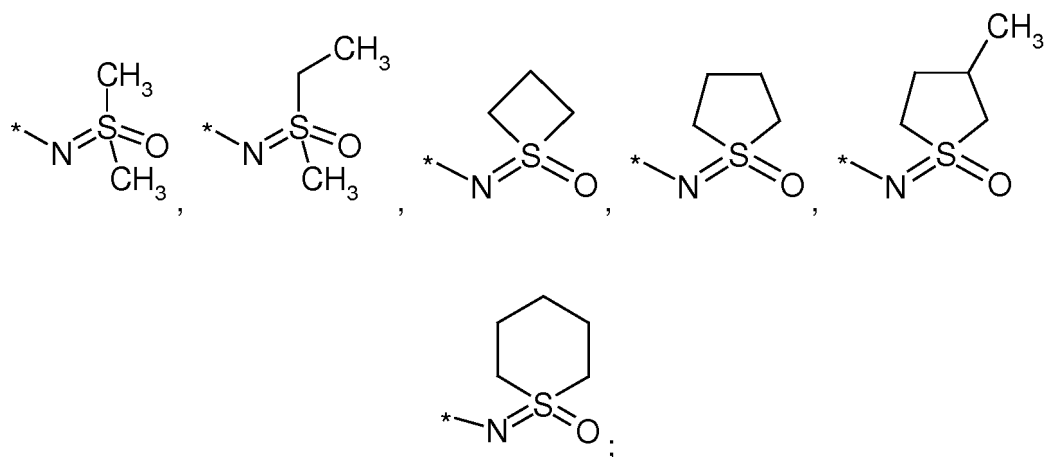
R^x se selecciona entre el grupo R^x-G2 que consiste en H y F;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula I, en los que
Ar se selecciona entre el grupo que consiste en



5

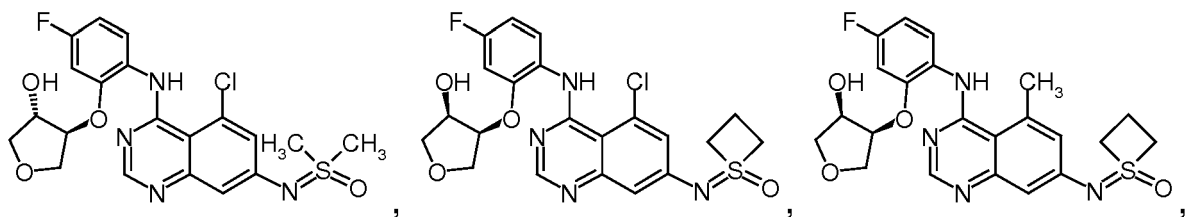
R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G6 que consiste en:

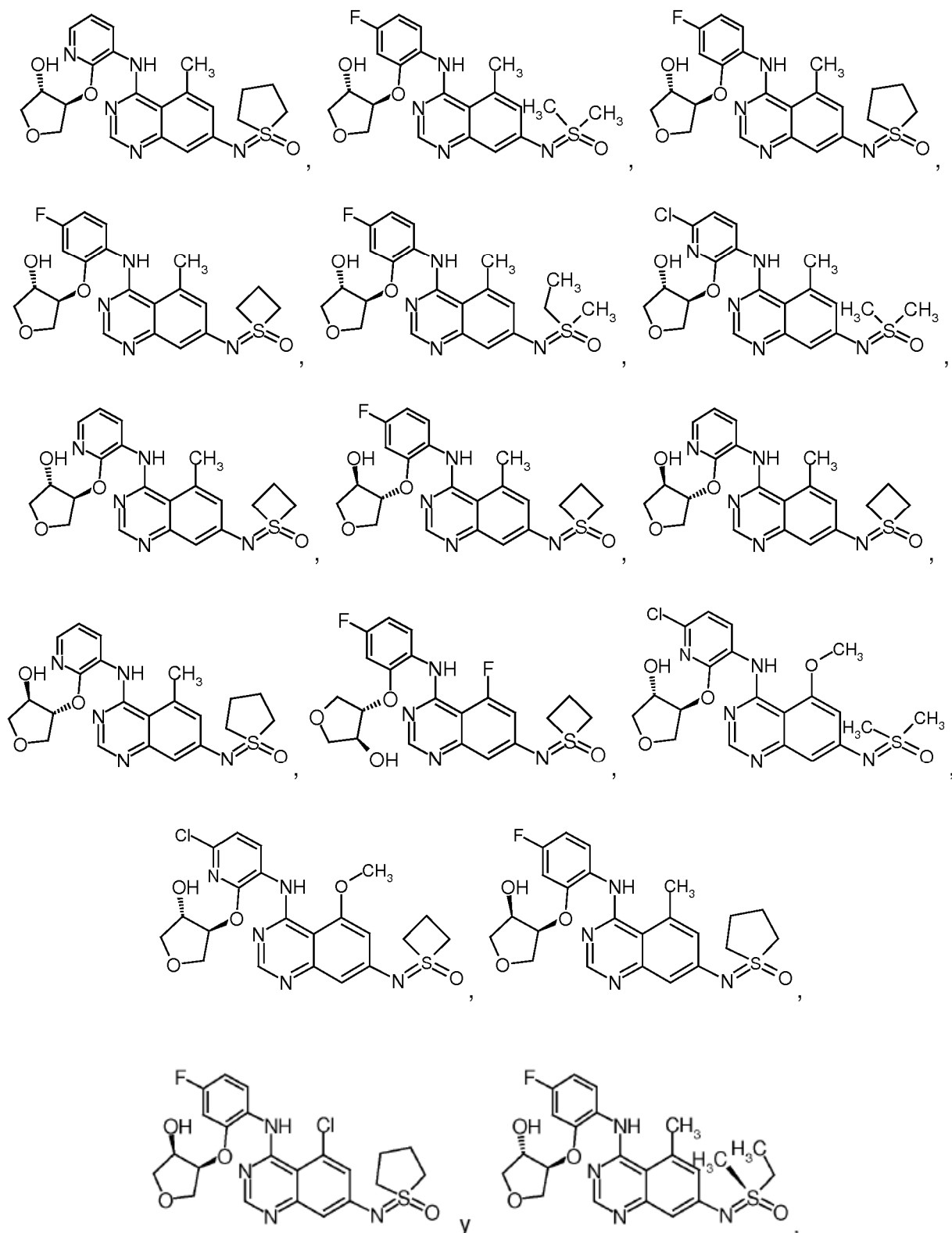


y

10 R² se selecciona entre el grupo R²-G5 que consiste en F, Cl, CH₃ y -O-CH₃; y
R^x se selecciona entre el grupo R^x-G3 que consiste en H;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos preferidos para los compuestos de Fórmula I son:





y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Los compuestos según la invención y sus productos intermedios pueden obtenerse usando procedimientos de

síntesis que son conocidos para el experto en la materia y se describen en la literatura de síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen análogamente a los procedimientos de preparación explicados más completamente posteriormente en el presente documento, en particular, tal como se describe en la sección experimental. En algunos casos, la secuencia adoptada en la realización de los esquemas de reacción puede variar.

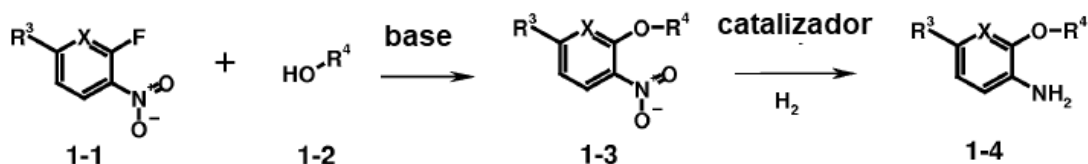
5 También pueden usarse variantes de estas reacciones que son conocidas para un experto en la materia, pero no se describen con detalle en el presente documento. Los procedimientos generales para preparar los compuestos según la invención resultarán evidentes para un experto en la materia al estudiar los esquemas que siguen. Los compuestos de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante los procedimientos que se describen en la literatura o en el presente documento o pueden prepararse de una manera análoga o similar. Antes
10 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.

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

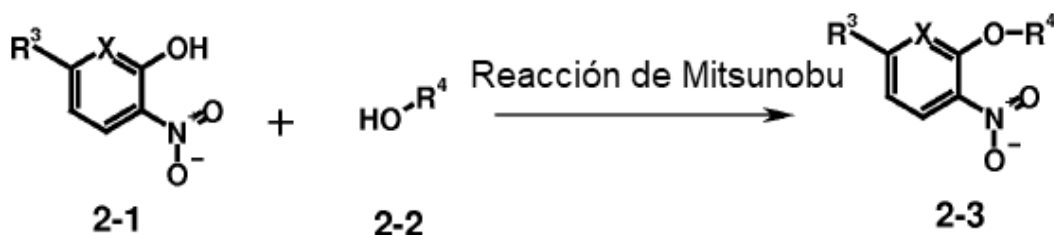
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos descritos más adelante e incluyendo variaciones dentro de la experiencia de la técnica.

Esquema 1:

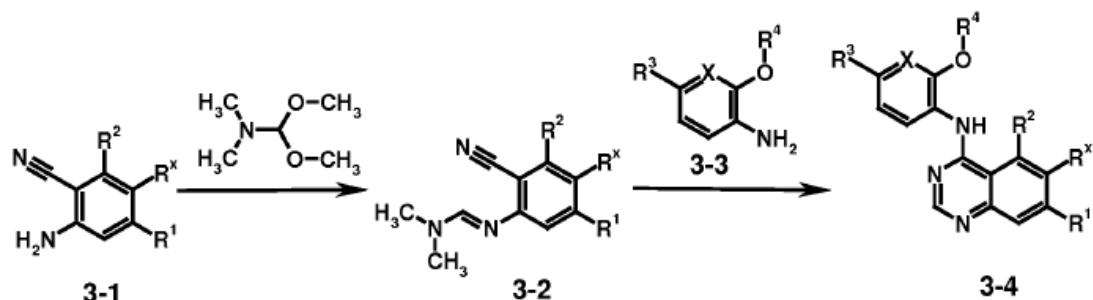


20 Los compuestos de Fórmula 1-3 general, en los que X, R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema 1 usando un compuesto de Fórmula 1-1 general, en el que X y R³ son tal como se han definido anteriormente, con un alcohol de Fórmula 1-2 general, en el que R⁴ es tal 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 Fórmula 1-3 general, en el que X, R³ y R⁴ son tal como se han definido
25 anteriormente, para obtener un compuesto de Fórmula 1-4 general, en el que X, R³ y R⁴ son tal 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.

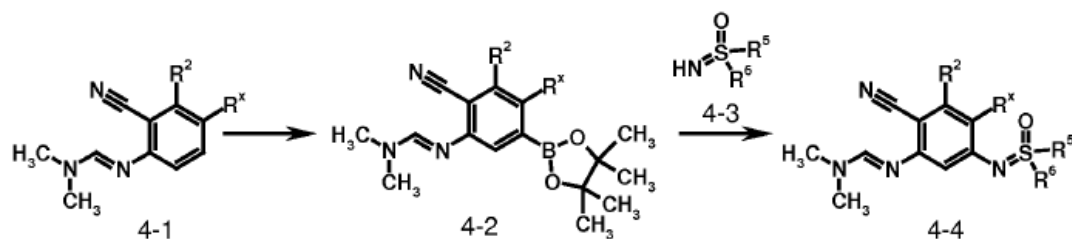
Esquema 2:



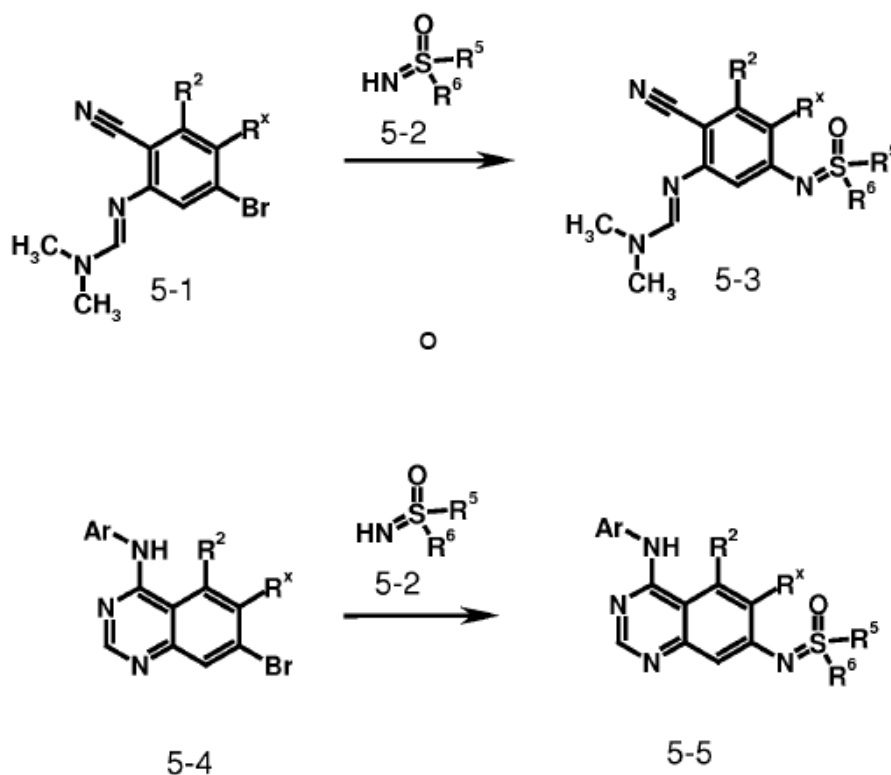
30 En el Esquema 2, los compuestos de Fórmula 2-3 general, en los que X, R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, pueden obtenerse mediante una reacción de Mitsunobu de un compuesto con la Fórmula 2-1 general, en el que X, R³ son como se han definido anteriormente, con un alcohol de Fórmula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

Esquema 3:

- Las quinazolinonas 4,5,7-sustituidas o 4,5,6,7-sustituidas de Fórmula 3-4 general, en las que X, R¹, R², R³, R⁴ y R^X son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 3. Los antranilonitrilos sustituidos de Fórmula 3-1 general, en los que R¹, R² y R^X son tal como se han definido anteriormente, pueden reaccionar con N,N-dimetilformamida dimetil acetil a reflujo. Las formamidinas resultantes de Fórmula 3-2 general, en las que R¹, R² y R^X son tal como se han definido anteriormente, pueden condensarse con aminas aromáticas primarias de Fórmula 3-3 general, en las que X, R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, en ácido acético (J. Med. Chem., 2010, 53 (7), 2892-2901). Puede usarse dioxano como codisolvente en esta reacción.
- 10 El sustituyente de sulfoximina de Fórmula 4-3 general, en el que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, puede introducirse tal como se muestra en el Esquema 4 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd o Cu a partir de los derivados de ácido borónico correspondientes de Fórmula 4-2 general, en los que R² y R^X son tal como se han definido anteriormente.

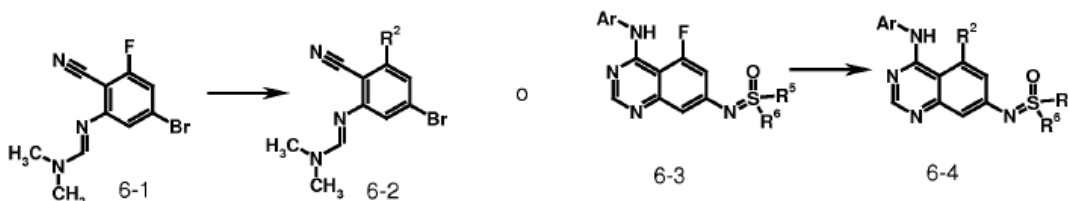
Esquema 4:

- 15 Los ésteres borónicos de Fórmula 4-2 general, en los que R² y R^X son tal como se han 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 4-3 general, en la que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, en catálisis de Cu, en un disolvente adecuado como MeOH (Org. Lett., 2005, 7(13), 2667-2669).
- 20 El sustituyente de sulfoximina de Fórmula 5-2 general, en el que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, puede introducirse tal 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 5-1 o 5-4 general, en los que Ar y R² son tal como se han definido anteriormente.

Esquema 5:

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

- 5 En caso de que el sustituyente de R² de los compuestos de Fórmula 6-2 o 6-4 general en el Esquema 6, en los que Ar, R², R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, esté unido mediante un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre al sistema de anillos, el sustituyente correspondiente R² puede introducirse mediante sustitución aromática nucleófila a partir del fluoruro de arilo de Fórmula 6-1 o 6-3 general, en el que Ar, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, usando una base adecuada en un disolvente inerte como CS₂CO₃ en dioxano o NaH, LiHMDS o DIPEA en NMP.
- 10

Esquema 6:

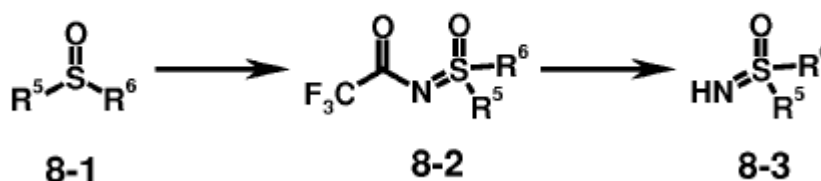
Tal como se muestra en el Esquema 7, las sulfoximas de Fórmula 7-2 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los sulfóxidos correspondientes de Fórmula 7-1 general, en los que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, por reacción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

15

Esquema 7:

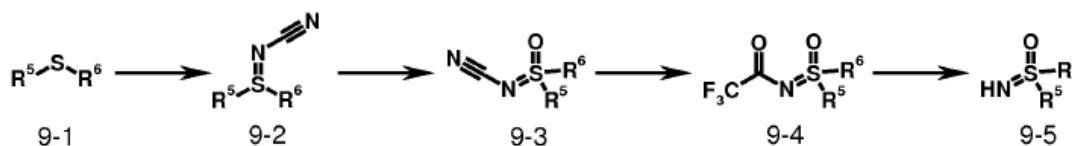
5 Como alternativa, las sulfoximinas de Fórmula 7-2 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los sulfóxidos correspondientes de Fórmula 7-1 general, en los que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, por reacción con o-mesitilenosulfonilhidroxilamina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

Tal como se muestra en el Esquema 8, los sulfóxidos de Fórmula 8-1 general, en los que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, pueden reaccionar con trifluoroacetamida en presencia de PhI(OAc)₂, Rh₂(OAc)₄ y MgO en un disolvente adecuado como diclorometano para formar los compuestos de Fórmula 8-2 general, en los que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente.

Esquema 8:

10 Las sulfoximinas de Fórmula 8-3 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante saponificación de los compuestos de Fórmula 8-2 general, en los que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente (Org. Lett., 2004, 6 (8), 1305-1307). Como alternativa, pueden utilizarse otros grupos protectores adecuados e hierro como catalizador (Org. Lett., 2006, 8 (11), 2349-2352).

15 En el Esquema 9, se describe una síntesis general de las sulfoximinas de Fórmula 9-5 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente.

Esquema 9:

20 Partiendo de los tioéteres de Fórmula 9-1 general, en los que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, las N-ciano sulfiliminas correspondientes de Fórmula 9-2 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse por reacción con cianamida en presencia de una base como NaO^tBu o KO^tBu y NBS o I₂ en un disolvente adecuado como metanol. Las sulfiliminas de Fórmula 9-2 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente, se oxidan para dar las N-cianosulfoximinas de Fórmula 9-3 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente. Después de la retirada del grupo N-ciano, se pueden obtener las N-trifluoroacetilsulfoximinas de Fórmula 9-4 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente. Después de la retirada del resto trifluoroacetilo, se pueden obtener las sulfoximinas libres de NH de Fórmula 9-5 general, en las que R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente (Org. Lett., 2007, 9 (19), 3809-3811).

Términos y definiciones

30 Los términos no definidos específicamente en el presente documento deben tener los significados que les daría un experto en la materia a la luz de la divulgación y el contexto. Tal como se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se

adhieren a las siguientes convenciones.

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

Los términos "tratamiento" y "tratar" abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como 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 el avance 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 el presente documento, reduciendo de este modo dicho riesgo.

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

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 la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular descrita en el presente documento.

Los términos "mediado(a)" o "de mediación" o "mediar", tal como se usan en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se refieren al (i) tratamiento, incluyendo la prevención de la enfermedad o afección particular, la (ii) atenuación, mejora o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, o la (iii) prevención o el retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular descrita en el presente documento.

El término "sustituido(a)", tal 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.

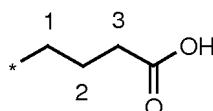
En los grupos, radicales o restos definidos más adelante, el número de átomos de carbono se especifica habitualmente tras el grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, en cuanto a los grupos que comprenden dos o más subgrupos,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

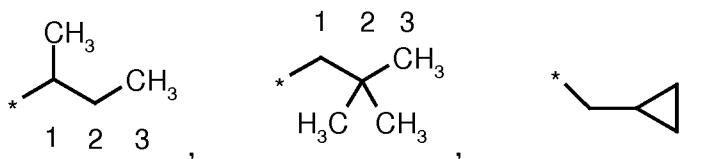
Un asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula de núcleo, tal como se define.

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, el término "grupo 3-carboxipropilo" representa el siguiente sustituyente:



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



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

5 En la definición de un grupo, la expresión "en el que cada 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 tal como se define. Por ejemplo, una definición "R^{ex} representa H, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃-O-, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de 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 alquilo C₁₋₃-O-, el resto alquilo puede estar sustituido con L^{ex}, tal como se define.

10 A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química dada o nombre abarcará todos los tautómeros, 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.

15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea 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, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal 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 preparando sales de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 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.

30 El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un radical de hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término 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)-.

35 El término "alquilenilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación 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, el término 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)-.

40 El término "alquenilo C_{2-n}" se usa para un grupo tal 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, el término alquenilo C₂₋₃ incluye -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH₂.

45 El término "alquenileno C_{2-n}" se usa para un grupo tal 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, el término alquenileno C₂₋₃ incluye -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-.

El término "alquinilo C_{2-n}" se usa para un grupo tal 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, el término alquinilo C₂₋₃ incluye -C≡CH-, -C≡C-CH₃-, -CH₂-C≡CH-.

50 El término "alquinileno C_{2-n}" se usa para un grupo tal 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, el término alquinileno C₂₋₃ incluye -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C-.

5 El término "carbociclilo C_{3-n} ", tal como se usa, ya sea solo o en combinación 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, el término carbociclilo C_{3-10} incluye cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{3-10} , octahidropentaleno, octahidroindenilo, decahidronaftilo, indanilo, tetrahidronaftilo. Más preferentemente, el término carbociclilo C_{3-n} representa cicloalquilo C_{3-n} , en particular, cicloalquilo C_{3-7} .

10 El término "cicloalquilo C_{3-n} ", en el que n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un radical de hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado con 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, ciclododecilo, biciclo[3.2.1.]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc.

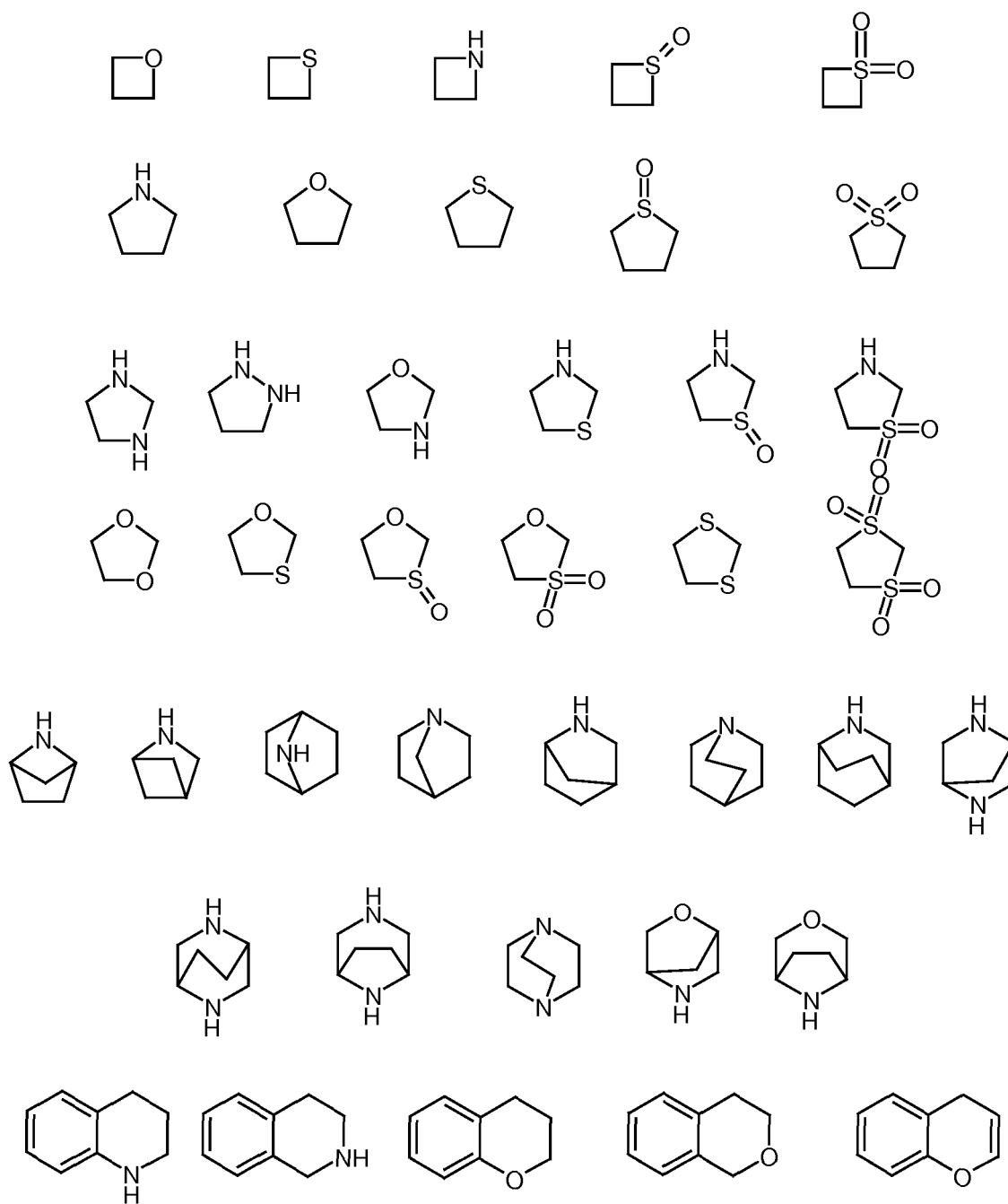
El término bicíclico incluye espirocíclico.

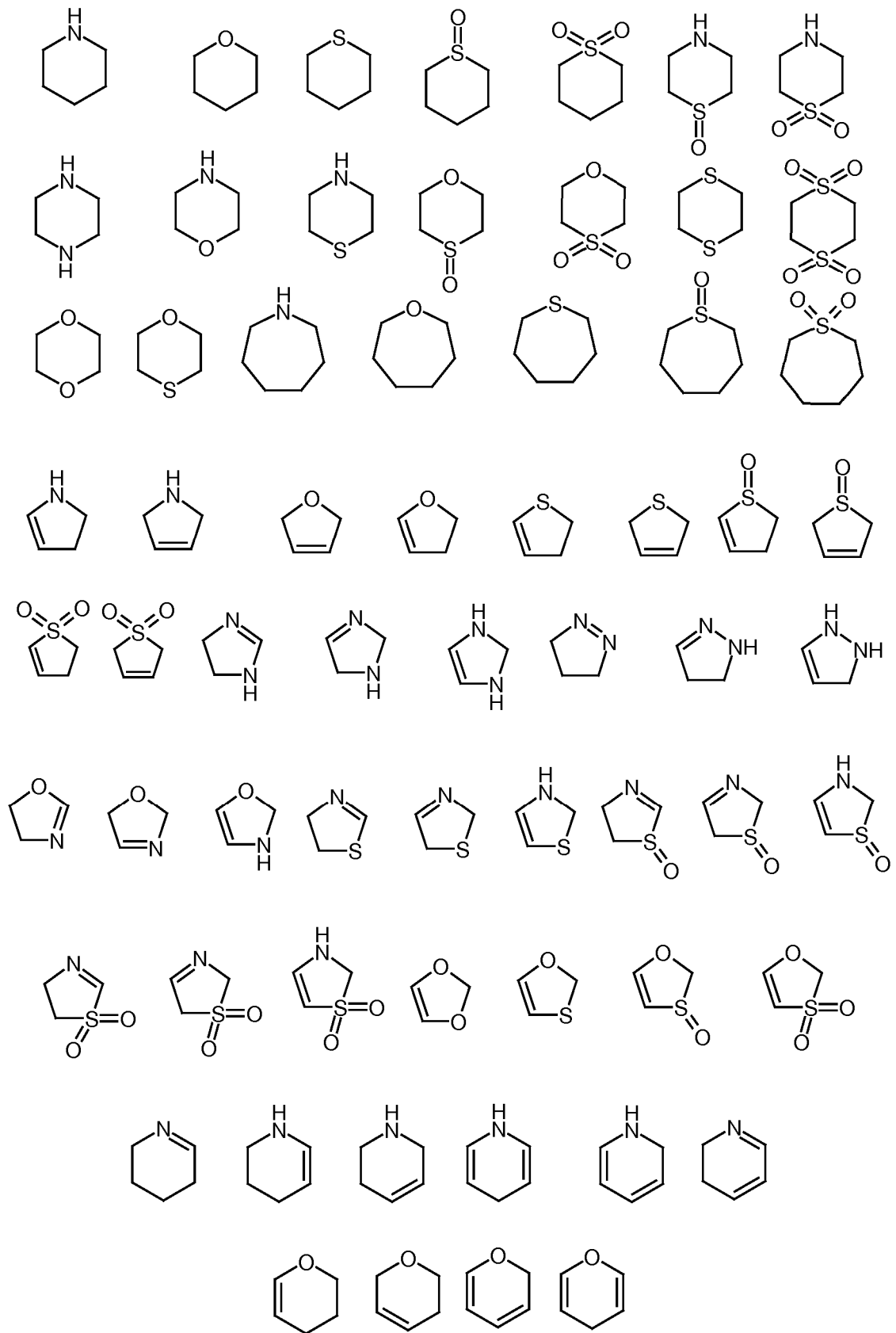
15 El término "cicloalquenilo C_{3-n} ", en el que n es un número entero de 3 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un radical de hidrocarburo cíclico, insaturado pero aromático, no ramificado con 3 a n átomos de C, al menos dos de los cuales están enlazados entre sí mediante un doble enlace. Por ejemplo, el término cicloalquenilo C_{3-7} incluye ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y cicloheptatrienilo.

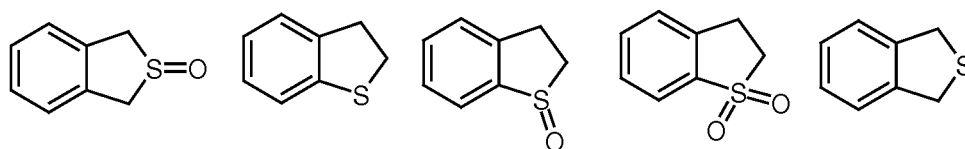
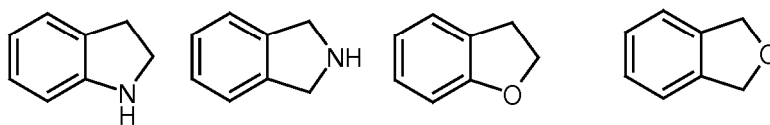
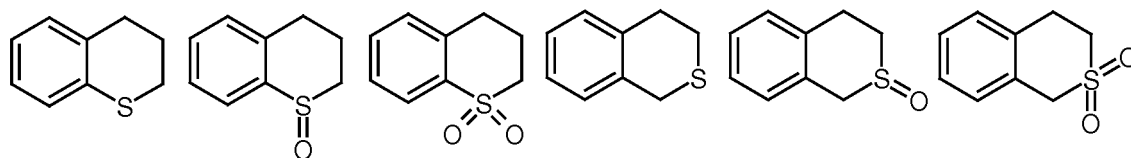
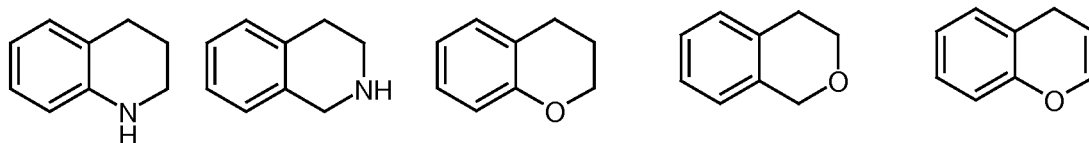
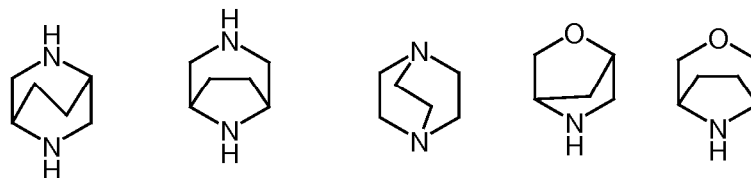
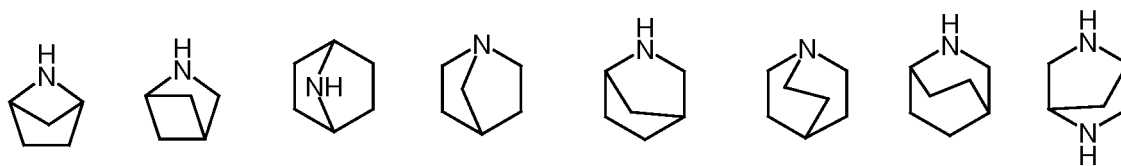
20 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar condensado adicionalmente a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 elementos que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo. Más preferentemente, el término "arilo", tal como se usa en el presente documento,
25 ya sea solo o en combinación con otro radical, representa fenilo o naftilo, lo más preferentemente fenilo.

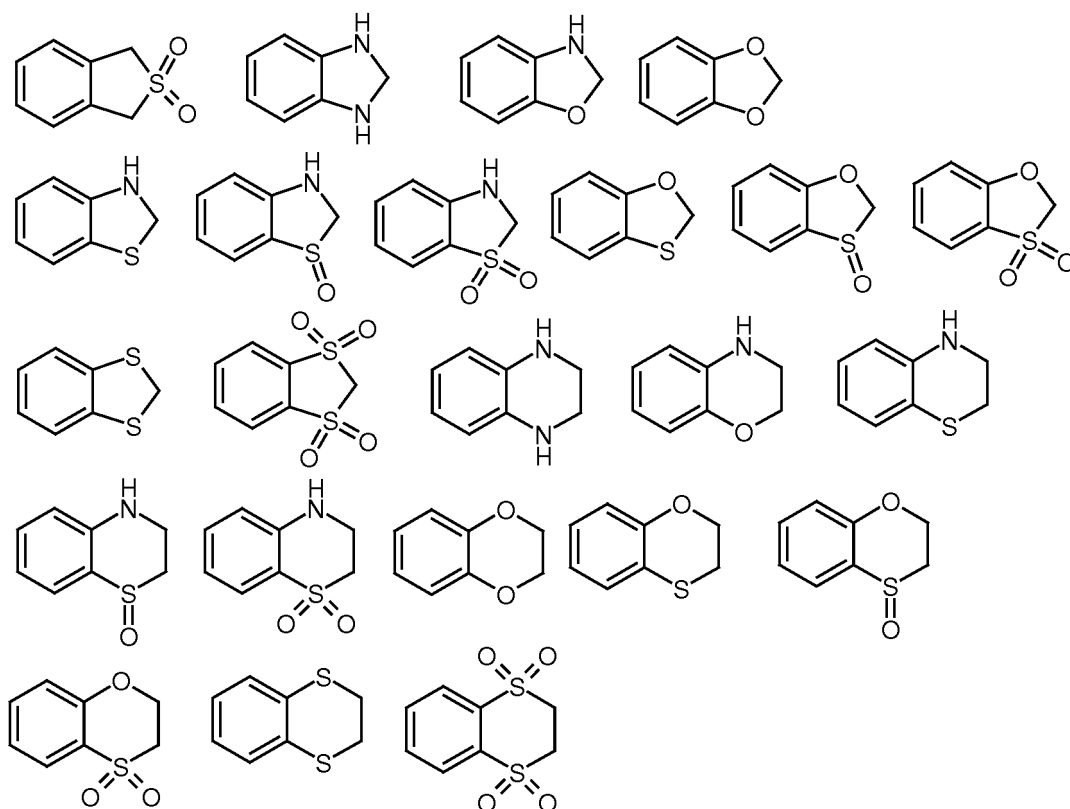
El término "heterociclilo" significa un sistema de anillos saturados o insaturados, mono, bi, tri o espirocarbocíclicos, preferentemente mono, bi o espirocíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o $S(O)_r$, con $r = 0, 1$ o 2 , que, además, puede tener un grupo carbonilo. Más preferentemente, el término "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un sistema de
30 anillos saturados o insaturados, incluso más preferentemente saturados, mono, bi o espirocíclicos, 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 aziridinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidropiranonilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo,
35 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:



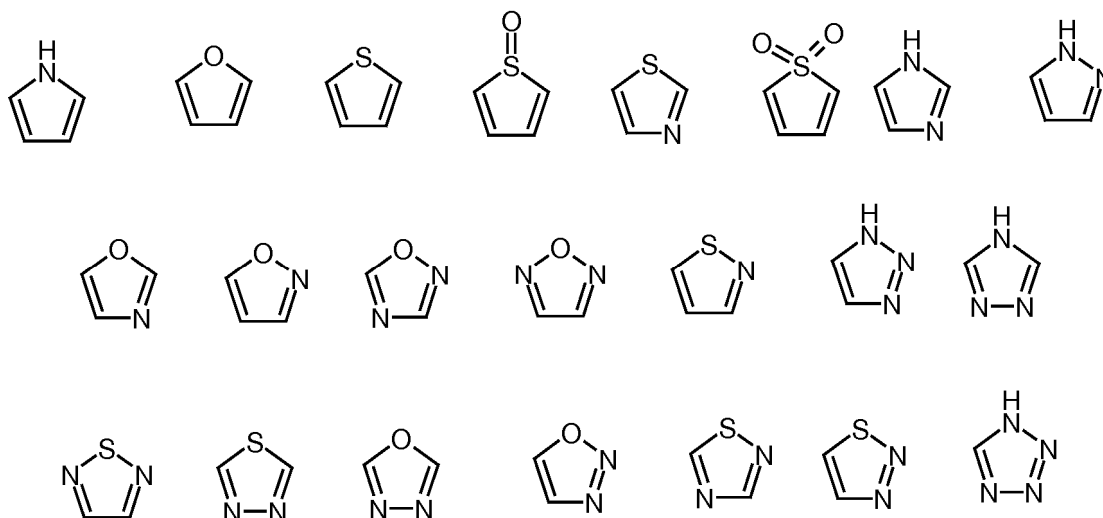


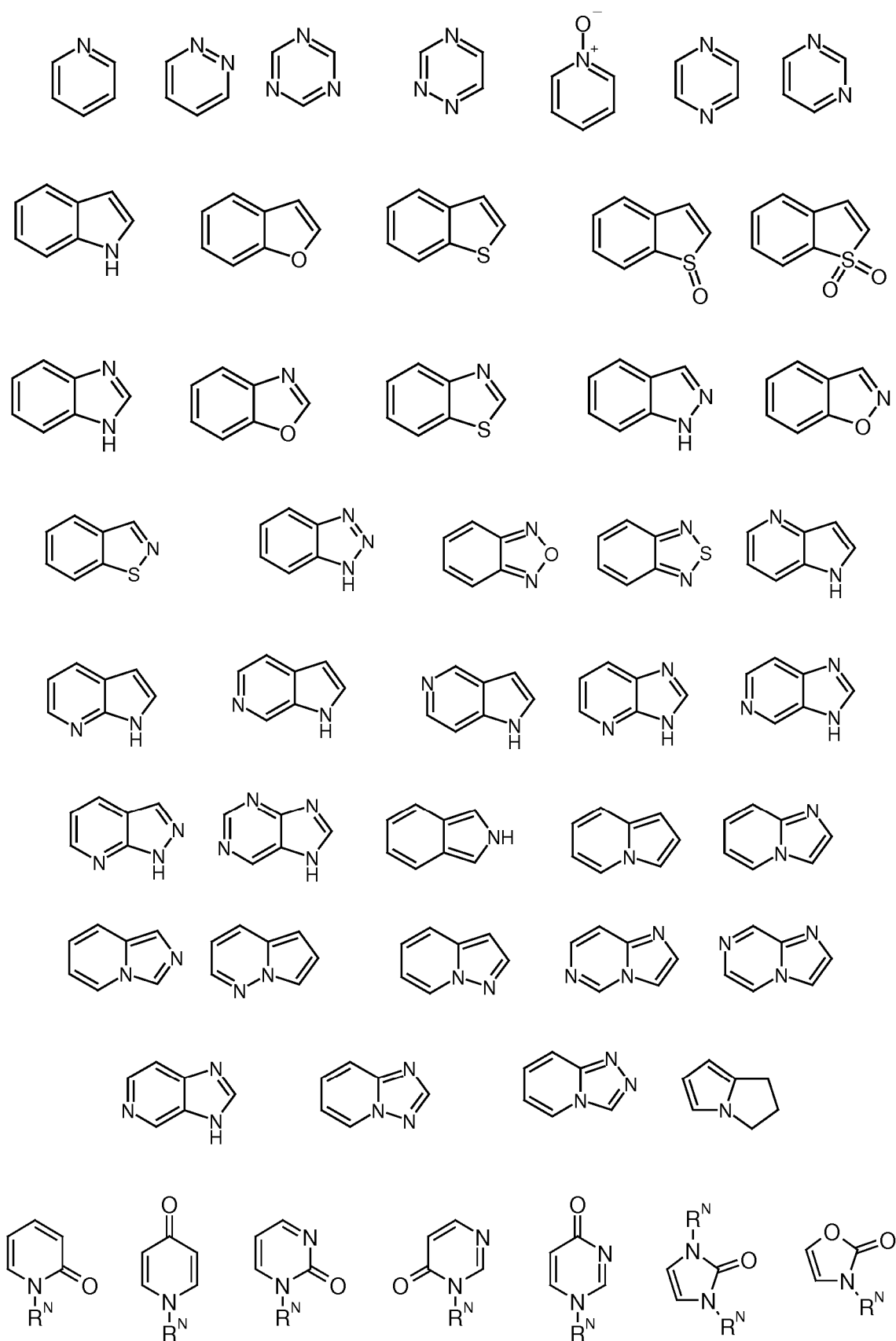




El término "heteroarilo" significa un sistema de anillos mono o policíclicos, preferentemente mono o bicíclicos que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, con r = 0, 1 o 2, en el que al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático y en el que dicho sistema de anillos puede tener un grupo carbonilo. Más preferentemente, el término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, significa un sistema de anillo mono o bicíclicos 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 anillos 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.

Actividad farmacológica

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

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

El ensayo de la cinasa de MNK2a *in vitro* se describe con detalle en el documento WO 2011/104340.

- 5 CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad de la cinasa de MNK2a se evaluó usando GST-MNK2a preactivada. La reacción de cinasa contiene péptido de sustrato 24 μM (NH_2 -TATKSGSTTKNR- CONH_2 , que difiere de la SEQ ID NO: 5 del documento WO 2011/104340 en el grupo $-\text{CONH}_2$ del extremo C), ATP 20 μM , ligando 14 nM y MNK2a 2 nM preactivada. Las condiciones de tampón de la reacción son HEPES/KOH 16 Mm de pH 7,4, MgCl_2 8 mM, DTT 0,4 mM, albúmina de suero bovino al 0,08 % (p/v) (BSA, 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 cinasa está a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción de cinasa se termina mediante la adición de 0,67 volúmenes de reacción de un anticuerpo 1 μM en HEPES/KOH 20 mM de pH 7,4, ácido etilendiaminotetraacético 50 mM, sal disódica (EDTA, Sigma, Alemania, cat n.º E5134), DTT 0,5 mM, monolaurato de polioxietilensorbitano al 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 someten 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 cinasa de MNK2a *in vitro* (Ensayo 2)

- 20 CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad de la cinasa de MNK2a se evaluó usando GST-MNK2a preactivada. Las placas OptiPlate F de color blanco de 384 pocillos se adquirieron a través de PerkinElmer. El ensayo de la cinasa ADP-Glo (que incluye ATP ultra puro) se adquirió a través de Promega (V9103). Se obtuvo MNK2a activada, tal como se describe en el documento WO2011/104340. El péptido eIF4E no marcado (NH_2 -TATKSGSTTKNR- CONH_2), que difiere de la SEQ ID NO: 5 del documento WO 2011/104340 en el grupo $-\text{CONH}_2$ del extremo C, se adquirió a través de 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 de los compuestos son 10 mM en DMSO al 100 %. Las diluciones de compuestos en serie se preparan en DMSO al 100 %, seguido de diluciones intermedias de 1:27,3 en tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en el ensayo será del <3 %.
- 30 En las placas de 384 pocillos, se mezclan 3 μl del compuesto de ensayo de las diluciones intermedias 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. A esta etapa le sigue un tiempo de incubación de 90 min, después se añaden 10 μl de reactivo ADP Glo, seguido de 40 min de incubación. A continuación, se mezclan 20 μl del reactivo de detección de cinasa. Las placas se sellan y, después de un período de incubación de 30 min, se mide la señal de luminiscencia 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 %, MgCl_2 20 mM y Pluronic F-127 al 0,1 %.

- 40 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 (CTL al 100 %, señal alta) y pocillos que contienen un potente inhibidor de la MNK2 (20 μM final, DMSO al 1 %) como referencia para la señal baja (CTL al 0 %, 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.

- 45
$$(\text{RLU}(\text{muestra}) - \text{RLU}(\text{control bajo})) * 100 / (\text{RLU}(\text{valor alto}) - \text{RLU}(\text{control bajo}))$$
 [RLU = unidades de luminiscencia relativa]

- 50 Un inhibidor de la enzima MNK2 proporcionará valores de entre el 100 % de CTL (sin inhibición) y el 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 (por ejemplo, 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 cinasa de MNK1 *in vitro* (Ensayo 3)

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

- 55 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.

- 5 En la reacción primaria, la cinasa transfiere el gamma-fosfato de ATP a un único residuo de tirosina, serina o treonina en un péptido FRET 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 avance de la reacción, tal como se muestra en la siguiente ecuación a continuación.

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

- 15 CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad de la cinasa de MNK1a se evaluó usando GST-MNK1a preactivada. La mezcla de dos veces MKNK1 (MNK1) se prepara en HEPES 50 mM de pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 4 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM. La reacción final de cinasa de 10 µl consiste en MKNK1 (MNK1) 13,5-54 ng y Ser/Tr 07 2 µM en HEPES 50 mM de pH 7,5, BRIJ-35 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM. Después de la incubación de la reacción de cinasa de 1 hora, se añaden 5 µl de una dilución 1:32768 de reactivo de desarrollo A.

Condiciones de ensayo

- 20 Compuestos de ensayo:

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

Mezclas de péptidos/cinasas:

Todas las mezclas de péptidos/cinasas se diluyen hasta una concentración de trabajo 2 veces en el tampón de MNK1 cinasa.

- 25 Solución de ATP:

Todas las soluciones de ATP se diluyen a una concentración de trabajo 4 veces en tampón de cinasa (HEPES 50 mM de 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

- 30 Protocolo de ensayo:

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

- 35
1. Compuesto de ensayo 4 veces de 2,5 µl
 2. Mezcla de péptidos/cinasas 2 veces de 5 µl
 3. Solución de ATP 4 veces de 2,5 µl
 4. Agitación de la placa de 30 segundos
 5. Incubación de la reacción quinasa de 60 minutos a temperatura ambiente
 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
 - 40 9. Leer en el lector de placas de fluorescencia y analizar los datos

Análisis de datos

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

- 45 Corrección de la fluorescencia de fondo: $FI_{\text{Muestra}} - FI_{\text{TCFICtl}}$
 Relación de Emisión (usando valores corregidos para la fluorescencia de fondo): $\text{Emisión de cumarina (445 nm)} / \text{Emisión de fluoresceína (520 nm)}$

% de fosforilación (% de fos):

$$1 - ((\text{Relación de Emisión} \times F_{100\%}) - C_{100\%}) / ((C_0 - C_{100\%}) + [\text{Relación de Emisión} \times (F_{100\%} - F_0)]) * 100$$

% de inhibición:

$$1 - (\% \text{ de fos}_{\text{Muestra}} / \% \text{ de fos}_{0\% \text{ Inhibición Ctl}}) * 100$$

IF = intensidad de fluorescencia

C_{100 %} = Señal de emisión de cumarina promedia del 100 % de control de fos

C_{0 %} = Señal de emisión de cumarina promedia del 0 % de control de fos

F_{100 %} = Señal de emisión de fluoresceína promedia del 100 % de control de fos

F_{0 %} = Señal de emisión de fluoresceína promedia del 0 % de control de fos

Software de gráficos

El servicio de perfilado de la cinasa SelectScreen® usa X_Lfit a través de IDBS. La curva de respuesta a la dosis se ajusta a la curva del modelo número 205 (modelo de dosis-respuesta sigmoideo). Si la parte inferior de la curva no se ajusta entre el -20 % y el 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 la cinasa *in vitro*. Por ejemplo, se han descrito ensayos de la cinasa 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 la MNK cinasa se pueden realizar de manera que un sustrato MNK, tal como una proteína o un péptido, que puede o no incluir modificaciones, tal 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 cinasa puede detectarse mediante el cambio de las propiedades químicas, físicas o inmunológicas del sustrato debido a la fosforilación.

En un ejemplo, el sustrato de cinasa 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 cinasa puede estar ligado a estas u otras características con un brazo separador molecular para evitar el impedimento estérico.

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

En otro ejemplo más, se usa gamma-ATP radiactivo en la reacción de cinasa 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 presentan valores bajos de IC₅₀ en ensayos de tamizaje biológico *in vitro* para la inhibición de la actividad de MNK1 y/o MNK2 cinasa. La siguiente tabla contiene los resultados del ensayo de 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	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]
1.1	9	2.10	2	2.56	2	2.102	31	9.11	15
1.2	19	2.11	14	2.57	6	3.1	29	9.12	27
1.3	3	2.12	3	2.58	2	3.2	47	9.13	6
1.4	2	2.13	16	2.59	4	3.3	26	9.14	13
1.5	2	2.14	108	2.60	3	3.4	21	9.15	32
1.6	1	2.15	78	2.61	12	3.5	6	9.16	7
1.7	2	2.16	82	2.62	33	3.6	10	9.17	33
1.8	2	2.17	21	2.63	2	3.7	38	9.18	8
1.9	2	2.18	49	2.64	9	4.1	45	9.19	42
1.10	21	2.19	132	2.65	10	4.2	8	9.20	23

(continuación)

Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]	Ejemplo	MNK2 IC50 [nM]
1.11	32	2.20	27	2.66	3	4.3	40	9.21	23
1.12	4	2.21	179	2.67	4	4.4	11	9.22	18
1.13	4	2.22	7	2.68	11	4.5	33	9.23	8
1.14	5	2.23	23	2.69	22	5.1	16	9.24	4
1.15	3	2.24	4	2.70	10	5.2	72	9.25	26
1.16	2	2.25	2	2.71	6	5.3	109	9.26	7
1.17	2	2.26	3	2.72	10	5.4	44	9.27	86
1.18	2	2.27	4	2.73	20	5.5	13	9.28	13
1.19	4	2.28	11	2.74	7	6.1	389	9.29	3
1.20	2	2.29	2	2.75	8	6.2	185	9.30	43
1.21	7	2.30	7	2.76	7	6.3	584	10.1	1
1.22	1	2.31	16	2.77	8	6.4	20	10.2	2
1.23	5	2.32	8	2.78	11	6.5	28	10.3	3
1.24	3	2.33	7	2.79	10	6.6	80	10.4	3
1.25	2	2.34	24	2.80	4	6.7	62	11.1	54
1.26	3	2.35	9	2.81	14	6.8	128	11.2	31
1.27	3	2.36	3	2.82	8	6.9	7	11.3	12
1.28	4	2.37	4	2.83	4	6.10	378	11.4	59
1.29	2	2.38	3	2.84	19	7.1	45	12.1	3
1.30	3	2.39	7	2.85	3	7.2	6	12.2	3
1.31	6	2.40	6	2.86	13	7.3	7	13.1	6
1.32	4	2.41	2	2.87	10	8.1	3	13.2	13
1.33	8	2.42	4	2.88	32	8.2	3	13.3	15
1.34	3	2.43	3	2.89	51	8.3	6	14.1	1
1.35	1	2.44	4	2.90	70	8.4	11	14.2	10
1.36	3	2.45	7	2.91	106	8.5	21	14.3	19
1.37	3	2.46	4	2.92	2	9.1	2	14.4	2
2.1	22	2.47	3	2.93	24	9.2	2	14.5	3
2.2	6	2.48	7	2.94	39	9.3	26	14.6	2
2.3	6	2.49	6	2.95	54	9.4	7	14.7	7
2.4	17	2.50	4	2.96	9	9.5	1	14.8	1
2.5	17	2.51	11	2.97	71	9.6	8	14.9	3
2.6	91	2.52	15	2.98	6	9.7	204	14.10	2
2.7	9	2.53	4	2.99	3	9.8	39	14.11	4
2.8	2	2.54	3	2.100	25	9.9	7	14.12	15
2.9	4	2.55	3	2.101	6	9.10	3		

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

N.º	MNK1 IC50 [nM]	N.º	MNK1 IC50 [nM]	N.º	MNK1 IC50 [nM]	N.º	MNK1 IC50 [nM]	N.º	MNK1 IC50 [nM]
1.1	104	1.35	25	2.42	39	2.78	107	9.19	329
1.2	383	2.12	94	2.45	92	2.92	44	10.1	55
1.6	45	2.18	359	2.50	61	3.5	97	10.3	41
1.7	18	2.25	46	2.54	66	5.1	373	14.8	80
1.9	28	2.26	100	2.58	55	6.6	1400		
1.15	34	2.29	40	2.60	37	8.4	104		
1.27	33	2.36	51	2.75	95	9.10	28		

Tabla 3: % de inhibición de MNK1 a una concentración de compuesto de 1 µM, tal como se obtuvo en el Ensayo 3

Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH
1.3	95	2.7	97	2.51	81	4.1	64	9.12	86
1.4	97	2.8	100	2.52	97	4.2	87	9.13	99
1.5	88	2.10	105	2.53	83	4.3	54	9.14	84
1.9	98	2.11	79	2.55	91	4.4	93	9.15	82
1.11	64	2.13	90	2.56	95	4.5	63	9.16	98
1.12	88	2.14	19	2.57	82	5.2	56	9.17	92
1.13	100	2.15	31	2.59	99	5.3	31	9.18	97
1.14	96	2.16	55	2.62	78	5.4	35	9.20	87
1.15	103	2.17	18	2.63	102	5.5	85	9.21	84
1.16	96	2.19	45	2.64	88	6.1	10	9.23	93
1.17	103	2.20	77	2.65	100	6.2	31	9.24	97
1.18	97	2.21	57	2.66	100	6.3	9	9.29	94
1.19	99	2.22	86	2.67	100	6.4	62	10.2	93
1.20	97	2.23	75	2.68	94	6.5	60	10.4	104
1.21	93	2.24	99	2.70	92	6.7	35	11.1	44
1.22	92	2.27	97	2.71	94	6.8	41	11.2	75
1.23	99	2.28	85	2.72	98	6.9	90	11.3	87
1.24	91	2.29	104	2.74	91	6.10	38	11.4	56
1.25	97	2.30	97	2.76	96	7.1	62	13.1	96
1.26	99	2.31	94	2.77	94	7.2	94	13.2	69
1.28	96	2.32	97	2.79	85	7.3	93	13.3	79
1.29	100	2.33	91	2.80	96	8.1	97	14.1	97
1.30	93	2.34	70	2.81	91	8.2	100	14.2	86
1.31	91	2.35	97	2.82	94	8.3	97	14.3	100
1.32	94	2.37	93	2.83	97	8.5	97	14.4	103
1.33	96	2.38	96	2.85	97	9.1	96	14.5	99
1.34	97	2.39	86	2.92	99	9.2	94	14.6	101

(continuación)

Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH	Ejemplo	MNK1 % de INH
1.36	98	2.40	96	2.102	74	9.3	90	14.9	100
1.37	97	2.43	100	3.1	93	9.4	102	14.10	101
2.1	88	2.45	92	3.2	66	9.6	94	14.11	96
2.3	102	2.46	95	3.3	88	9.7	78	14.12	86
2.4	93	2.47	103	3.4	82	9.8	75		
2.5	85	2.48	90	3.6	98	9.9	94		
2.6	63	2.49	94	3.7	84	9.10	104		

PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO

En vista de su capacidad para inhibir la actividad de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) cinasa, los compuestos de Fórmula I general según la invención, que incluyen las sales correspondientes de los mismos, son teóricamente adecuados para su uso en 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) cinasa.

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

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) cinasa es de beneficio terapéutico, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como obesidad, trastornos de la alimentación, caquexia, diabetes *mellitus*, síndrome metabólico, hipertensión, cardiopatías coronarias, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares y/o apnea del sueño y enfermedades relacionadas con compuestos de oxígeno reactivos (defensa ROS), tales como diabetes *mellitus*, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

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

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

Tal 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 entre inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

Por tanto, en una realización más preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto según la invención para su uso en un procedimiento para la profilaxis o la terapia de enfermedades inflamatorias seleccionadas entre inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC,

enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

Otro aspecto más de la invención es que se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de cáncer, enfermedades víricas o enfermedades neurodegenerativas.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, 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 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, que puede administrarse en una o múltiples dosis.

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 simultánea. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente mediante experimentación habitual y está dentro de las habilidades y el juicio del facultativo o el médico habitual. En cualquier caso, el compuesto o la composición se administrará en dosificaciones y de una manera que permita que se suministre una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en la afección particular del paciente.

El experto habitual 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 simultánea (es decir, al mismo tiempo) o por secuencias.

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

Los compuestos, las composiciones, incluyendo cualquier combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, según 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

Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de Fórmula I, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, resultarán 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, por ejemplo, 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.

Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mediante el mezclado de uno o más compuestos según 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 materia sobre la base de su conocimiento especializado. Los preferidos son aquellos que son adecuados para la formulación y el procedimiento de administración particulares que se desean. Las preparaciones o formulaciones según la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos en sí que son familiares para un experto en la materia, tales como, por ejemplo, mediante el mezclado o la combinación de al menos un compuesto de Fórmula I según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la invención se pueden combinar además con uno o más, preferentemente un agente terapéutico adicional. Según una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas anteriormente en el presente documento, en particular, asociadas a enfermedades o afecciones metabólicas, tales como diabetes *mellitus*, obesidad, complicaciones diabéticas, hipertensión, hiperlipidemia. Los agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tales 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.

Otras sustancias activas que son adecuadas para tales combinaciones incluyen, por ejemplo, antidiabéticos similares a la insulina, análogos de la 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 PPARgamma, agonistas de PPARdelta 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, tal como nitratos, antihipertensores, 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 preferidas son las composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un antagonista de histamina, un antagonista de bradiquinina, un antagonista de serotonina, un leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un 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 cinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citocinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citocinas.
- Los compuestos más particularmente preferidos son aquellos, 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, glicepirida, glipizida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, cereteolol, nadolol, carvedilol, nifedipina, nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem, enalapril, verapamilo, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesatán, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, hidroclorotiazida, piretanida, clortalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazida, triamtereno, deshidralazina, ácido acetilsalicílico, HCl de tirofibán, dipiramidol, triclopídina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramina, HCl de colestipol, xantolol nicotinat, inositol nicotinat, acipimox, nebulolol, glicerolnitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, indapamida, cilazepril, 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, cloramucilo, 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 diftitox, 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/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC u otras fosfamidas.
- Otros compuestos particularmente preferidos son compuestos, tales como clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salsalato, diflunisal, ácido salicilalílico, 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, hidroxicloraquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, auranofina, oro, cloruro de radio [^{224}Ra], ácido tiaprofénico, dexketoprofen(trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolón, diclofenaco, efalizumab, idarrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluorarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamidina/daunorubicina, 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)).

EjemplosObservaciones preliminares:

5 Los compuestos descritos posteriormente en el presente documento se han caracterizado a través de sus masas características, después de ionización en un espectrómetro de masas, su valor de R_f sobre placas de cromatografía de capa fina y/o su tiempo de retención en una HPLC analítica.

A menos que se indique de otro modo, las cuñas en negrita y las cuñas discontinuas indican una estereoquímica absoluta de estereoisómeros puros. El significante "rac". indica que la estructura es una mezcla racémica en lugar de un estereoisómero puro.

Lista de abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
ac.	Acuoso
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
BOC	Terc-butoxi-carbonilo
°C	Grados celsius
CH	Ciclohexano
DA	Matriz de diodos
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
Eq.	Equivalente(s) molar(es)
IEN-EM	Ionización por electronebulización-espectrometría de masas
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FC	Cromatografía ultrarrápida, se usa SiO ₂ si no se dan detalles adicionales
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
l	Litro
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
m/z	Relación masa a carga
MeOH	Metanol
min	Minuto
ml	Mililitro
EM	Espectro de masas
μW	La reacción se realizó en un microondas
n.d.	No determinado/a
NH ₄ OH	Solución de NH ₃ en agua
MPa (psi)	Megapascuales (libras por pulgada cuadrada)
pTsOH	Ácido p-toluenosulfónico
Rac.	Racémico
TA	Temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C)
T _r	Tiempo de retención
Dis	Disolvente
TF / TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

10 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 dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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

ES 2 693 520 T3

(continuación)

Tiempo [min]	% de dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
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 dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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-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 dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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

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 dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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 dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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 2 693 520 T3

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 dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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

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

Tiempo [min]	% de dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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-K: Waters Acquity con 3100 MS, XBridge BEH C18_3,0 x 30 mm, 1,7 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de dis [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de dis [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-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 dis [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de dis [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

Tiempo [min]	% de dis [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de dis [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
1,4	0,0	100,0	3,0

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 dis [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de dis [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 2 693 520 T3

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 [min]	% de dis [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de dis [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-S: Waters 1525 con detector de DA y EM, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [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-V: Agilent 1100 con detector de DA, XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de dis [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de dis [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: XBridge BEH C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm (Waters), 60 °C

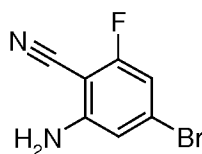
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	99	1	1,6
0,02	99	1	1,6
1,00	0	100	1,6
1,10	0	100	1,6

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

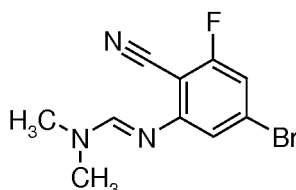
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-AA: Sunfire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de dis [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de dis [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	99	1	1,5
0,02	99	1	1,5
1,00	0	100	1,5
1,10	0	100	1,5

Preparación de productos intermedios:**Producto intermedio I.1:** 2-amino-4-bromo-6-fluoro-benzonitrilo

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

Producto intermedio II.1: N'-(5-bromo-2-ciano-3-fluoro-fenil)-N,N-dimetil-formamida

- 10 Se calientan 17,0 g (79,1 mmol) de 2-amino-4-bromo-6-fluoro-benzonitrilo en 140 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal hasta 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y el material residual se recoge en éter dietílico, se filtra y se seca. Rendimiento: 20,5 g (96 %), IEN-EM: m/z = 270/272 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,83 min (HPLC-H)

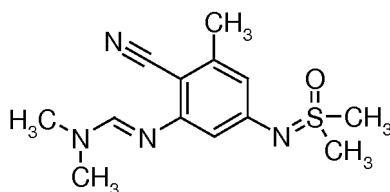
- 15 Los siguientes productos intermedios se preparan de una manera similar al Producto intermedio II.1 a partir de las anilinas correspondientes que están disponibles en el mercado o pueden obtenerse según el (a) documento US3987192 y (b) J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 742.

Nombre	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC T _r Procedimiento
II.1A		2-amino-4-bromo-6-metil-benzonitrilo ^(a)	266/268	0,57 min HPLC-A
II.1B		2-amino-6-cloro-benzonitrilo ^(b)	208	0,47 min HPLC-A
II.1C		2-amino-6-bromobenzonitrilo ^(b)	252/254	0,53 min HPLC-A

(continuación)

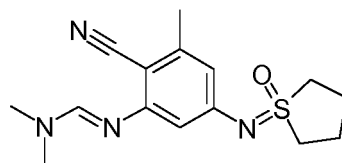
Nombre	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento
II.1D		2-amino-6-difluoromethoxy-benzonitrilo (Producto intermedio IV.2AA)	240	0,63 HPLC- HPLC-E
II.1E		Producto intermedio V.14	206	0,92 min HPLCM

Producto intermedio II.2: N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-3-metilfenil]-N,N-dimetil-formamidina



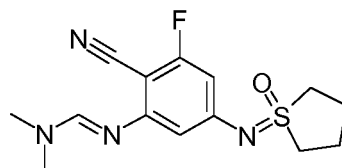
- 5 Se añaden 0,5 g (1,9 mmol) de Producto intermedio **II.1A** en 20 ml de dioxano, 0,2 g (2,3 mmol) de dimetilsulfoximina (**V.1**), 0,1 g (0,4 mmol) de 2-(di-t-butilfosfina) bifenilo, 0,1 g (0,14 mmol) de Pd₂dba₃ y 0,3 g (2,7 mmol) de terc-butóxido de sodio y la mezcla se calienta hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua, se acidifica con ácido cítrico y se extrae con EtOAc, después, se alcaliniza y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se seca y se evaporan.
Rendimiento: 0,4 g (83 %), IEN-EM: m/z = 279 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,59 min (HPLC-H)
- 10 Los siguientes Productos intermedios II.2A a II.2E se preparan de manera similar al Producto intermedio II.2:

Producto intermedio II.2A: N'-[2-ciano-3-metil-5-(1-oxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-1-ilidenamino)-fenil]-N,N-dimetilformamidina

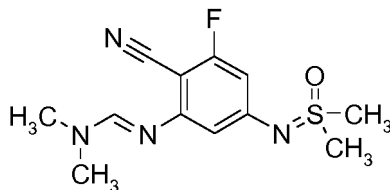


- 15 Síntesis del Producto intermedio **II.1A** y el Producto intermedio **V.5**.
IEN-EM: m/z = 305 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,63 min (HPLC-B)

Producto intermedio II.2B: N'-[2-ciano-3-fluoro-5-(1-oxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-1-ilidenamino)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina

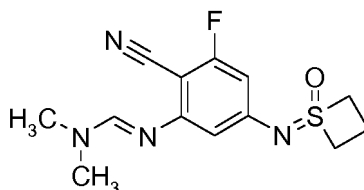


- 20 Síntesis de los Productos intermedios **11.1** y **V.5**.
IEN-EM: m/z = 309 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,64 min (HPLC-B)

Producto intermedio II.2C: N'-[3-fluoro-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

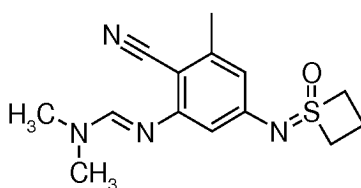
Síntesis de los Productos intermedios **11.1** y **V.1**.

IEN-EM: m/z = 283 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,58 min (HPLC-B)

5 **Producto intermedio II.2D:** N'-[3-fluoro-2-ciano-5-(1-oxo-1λ⁶-tietan-1-ilidenamino)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina

Síntesis de los Productos intermedios **11.1** y **V.4**.

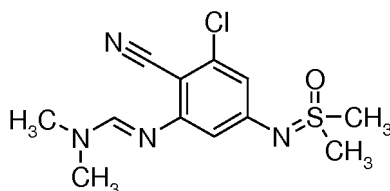
IEN-EM: m/z = 295 (M+H)⁺

Producto intermedio II.2E: N'-[3-metil-2-ciano-5-(1-oxo-1λ⁶-tietan-1-ilidenamino)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina

10

Síntesis de los Productos intermedios **II.1A** y **V.4**.

IEN-EM: m/z = 291 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,63 min (HPLC-E)

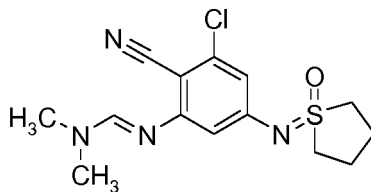
Producto intermedio II.3: N'-[3-cloro-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

15 Se calientan 0,2 g (0,96 mmol) de Producto intermedio **II.1B**, 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) en heptano a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y el material residual se recoge en agua/EtOAc. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora, produciendo el derivado de ácido borónico correspondiente en bruto que se disuelve en MeOH. Se añaden 0,1 g (0,75 mmol) de dimetilsulfoximina (**V.1**) y 14 mg (0,08 mmol) de acetato de cobre(II) y la mezcla de reacción se agita a TA durante una noche. Después de la adición de MeOH y una solución acuosa concentrada de NH₃, el disolvente se evapora y el material residual se evapora por FC.

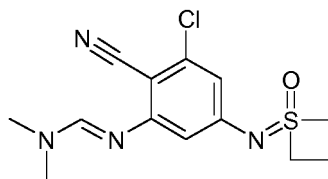
20 Rendimiento: 0,1 g (58 %), IEN-EM: m/z = 299 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,68 min (HPLC-M)

Los siguientes Productos intermedios II.3A a II.3G se preparan de manera similar al Producto intermedio II.3:

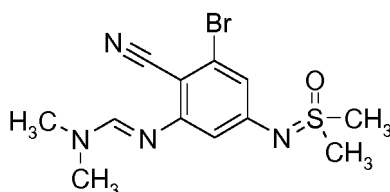
25

Producto intermedio II.3A: N'-[3-cloro-2-ciano-5-[(1-oxotiolan-1-iliden)amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

Preparado a partir de los Productos intermedios **II.1B** y **V.5**.
IEN-EM: m/z = 325/327 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,75 min (HPLC-M)

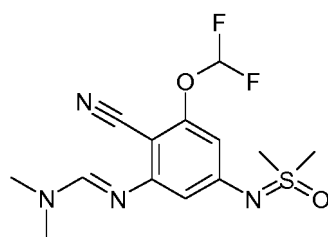
5 **Producto intermedio II.3B:** N'-[3-cloro-2-ciano-5-(1-oxo-1λ⁶-tietan-1-ilidenamino)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina

Preparado a partir de los Productos intermedios **II.1** y **V.4**.
IEN-EM: m/z = 311/313 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,55 min (HPLC-A)

Producto intermedio II.3C: N'-[3-bromo-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

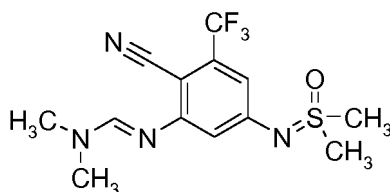
10

Preparado a partir de los Productos intermedios **II.1C** y **V.1**.
IEN-EM: m/z = 343/345 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,66 min (HPLC-E)

Producto intermedio II.3D: N'-[3-difluorometoxi-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

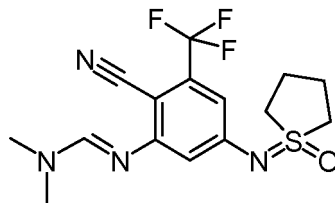
15

Preparado a partir de los Productos intermedios **II.1D** y **V.1**.
IEN-EM: m/z = 331 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,01 min (HPLC-E)

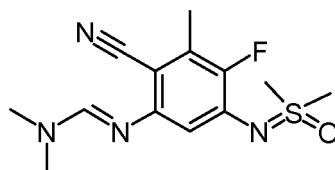
Producto intermedio II.3E: N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden]amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N,N-dimetil-formamidina

20

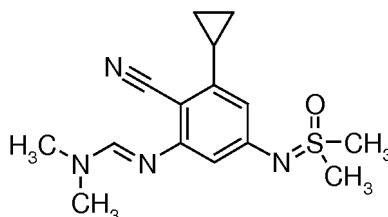
Preparado a partir de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo y Producto intermedio **V.1**.
IEN-EM: m/z = 333 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,71 min (HPLC-E)

Producto intermedio II.3F: N'-[3-trifluorometil-2-ciano-5-[(1-oxotiolan-1-iliden)amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

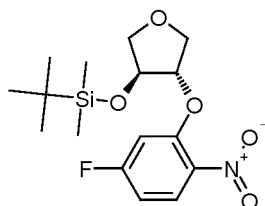
Preparado a partir de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo y Producto intermedio V.5.
IEN-EM: m/z = 359 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,77 min (HPLC-E)

5 **Producto intermedio II.3G:** N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)λ⁶-sulfaniliden]amino]1-4-fluoro-3-metil-fenil]-N,N-dimetil-formamidina

Preparado a partir del Producto intermedio II.1E y el Producto intermedio V.1.
IEN-EM: m/z = 297 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,77 min (HPLC-M)

10 **Producto intermedio II.4:** N'-[2-ciano-3-ciclopropil-5-[[dimetil(oxo)λ⁶-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

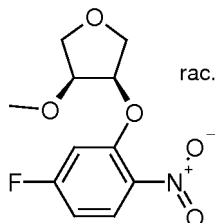
15 A una solución de 100 mg (0,29 mmol) de Producto intermedio II.3C en 20 ml de dioxano, se añaden 25 mg (0,29 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0,1 g (0,4 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II), 121 mg (2,7 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calienta hasta 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se diluye con MeOH y se evapora. El material residual se purifica por HPLC. Rendimiento: 70 mg (79 %), IEN-EM: m/z = 305 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,68 min (HPLC-A)

Producto intermedio III.1: (3S,4S)-terc-butil-[4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-iloxil-dimetil-silano

20 Una mezcla de 2,4-difluoronitrobenceno (2,81 ml; 25,7 mmol), (3S,4S)-4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-tetrahidrofuran-3-ol (Producto intermedio VII.3, 7,00 g; 25,6 mmol), THF (100 ml) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 1,03 g; 25,7 mmol) se agita a TA durante una noche. Se añade DCM y la mezcla se extrae con agua. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material residual se purifica por FC (DCM).
25 Rendimiento: 6,07 g (66 %), IEN-EM: m/z = 358 (M+H)⁺

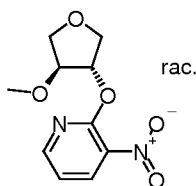
Los siguientes Productos intermedios III.1A a III.1Q se preparan de manera similar al Producto intermedio III.1:

Producto intermedio III.1A: rac-cis-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-4-metoxi-tetrahidrofurano



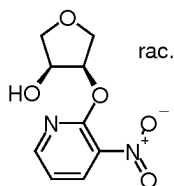
Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzono y rac-cis-3-hidroxi-4-metoxi-tetrahidrofurano (Producto intermedio VII.1).
IEN-EM: $m/z = 258 (M+H)^+$

5 **Producto intermedio III.1B:** rac-trans-2-(4-metoxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-3-nitro-piridina



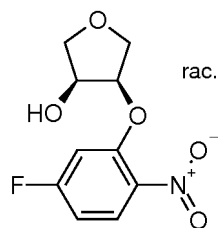
Síntesis de 2-fluoro-3-nitropiridina y rac-trans-3-hidroxi-4-metoxi-tetrahidrofurano (Producto intermedio VII.2) que aplica bis(trimetilsilil)amida de litio como base.
IEN-EM: $m/z = 241 (M+H)^+$

10 **Producto intermedio III.1C:** rac-cis-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-tetrahidro-furan-3-ol



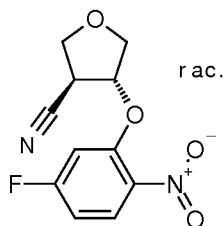
Síntesis de 2-cloro-3-nitropiridina y 1,4-anhidroeritrol.
IEN-EM: $m/z = 227 (M+H)^+$

Producto intermedio III.1D: rac-cis-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-ol



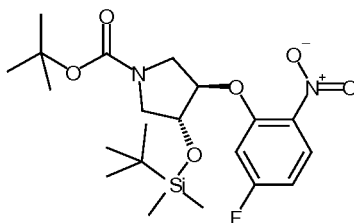
15 Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzono y 1,4-anhidroeritrol (2 eq.) que aplica DMF como disolvente.
IEN-EM: $m/z = 244 (M+H)^+$

Producto intermedio III.1E: rac-trans-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-carbonitrilo



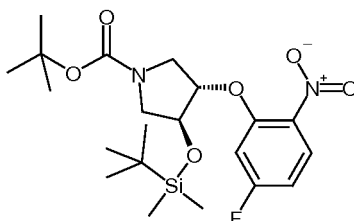
20 Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzono y rac-trans-3-ciano-4-hidroxi-tetrahidrofurano (Producto intermedio VII.6).
IEN-EM: $m/z = 244 (M+H)^+$

Producto intermedio III.1F: Terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico



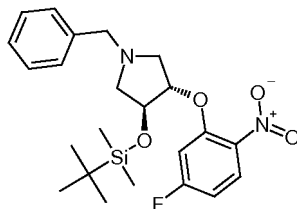
- 5 Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzoceno y terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio VII.7).
IEN-EM: $m/z = 457 (M+H)^+$

Producto intermedio III.1G: Terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico



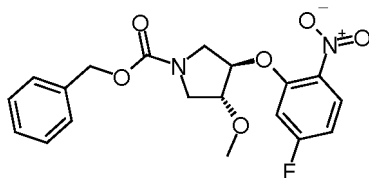
- 10 Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzoceno y terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio VII.8).
IEN-EM: $m/z = 457 (M+H)^+$

Producto intermedio III.1H: (3S,4S)-1-bencil-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina



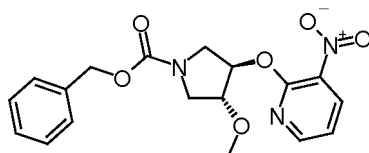
- 15 Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzoceno y (3S,4S)-1-bencil-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-3-ol (Producto intermedio VII.9) que aplica *terc*-butilato de potasio como base.
IEN-EM: $m/z = 447 (M+H)^+$

Producto intermedio III.1I: Bencil éster de ácido (3R,4R)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico



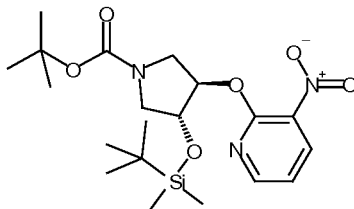
- 20 Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzoceno y bencil éster de ácido (3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio VII.10) que aplica bis(trimetil-silil)amida de litio como base.
IEN-EM: $m/z = 391 (M+H)^+$

Producto intermedio III.1K: Bencil éster de ácido (3R,4R)-3-metoxi-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico



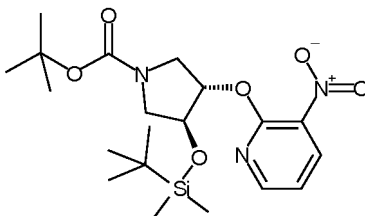
Síntesis de 2-fluoro-3-nitropiridina y bencil éster de ácido (3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio VII.10) que aplica bis(trimetilsilil)amida de litio como base.
IEN-EM: m/z = 374 (M+H)⁺

5 **Producto intermedio III.1L:** Terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico



Síntesis de 2-cloro-3-nitropiridina y terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio VII.7).
IEN-EM: m/z = 440 (M+H)⁺

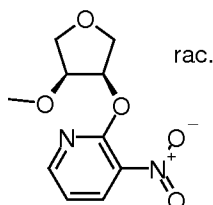
10 **Producto intermedio III.1M:** Terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico



Síntesis de 2-cloro-3-nitropiridina y terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio VII.8).

15 IEN-EM: m/z = 440 (M+H)⁺

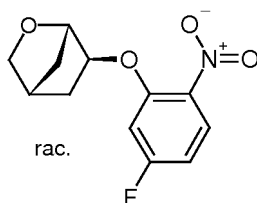
Producto intermedio III.1N: rac-cis-2-(4-metoxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-3-nitro-piridina



Síntesis de 2-fluoro-3-nitropiridina y rac-cis-3-hidroxi-4-metoxi-tetrahidrofurano (Producto intermedio VII.1) que aplica NaOH en polvo como base y tolueno como disolvente. El Producto intermedio VII.1 y la base en tolueno se agitan a 0 °C, después, se añade cloroareno. La mezcla se agita a 50 °C durante una noche.

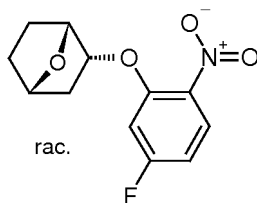
20

Producto intermedio III.1O: exo-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano



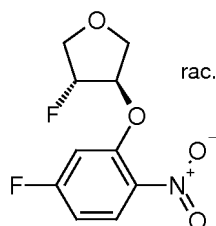
Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzoceno y exo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol (Producto intermedio VII.12). Los reactivos se mezclan a -5 °C, después, se hacen reaccionar adicionalmente a TA.

25 IEN-EM: m/z = 276 (M+Na)⁺

Producto intermedio III.1P: *endo*-2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano

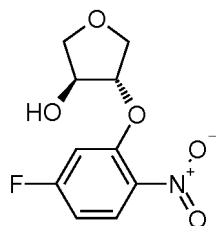
Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzono y *endo*-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (Producto intermedio VII.13). Los reactivos se mezclan a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, después, se hacen reaccionar adicionalmente a TA.

5 IEN-EM: $m/z = 254\text{ (M+H)}^+$

Producto intermedio III.1Q: *rac-trans*-3-fluoro-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furano

Síntesis de 2,4-difluoronitrobenzono y *rac-trans*-4-fluoro-3-hidroxi-tetrahidrofurano (Producto intermedio VIII.1) que aplica bis(trimetilsilil)amida de litio como base.

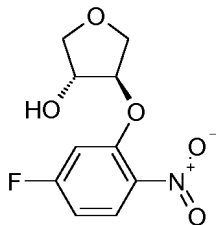
10 IEN-EM: $m/z = 245\text{ (M}^*)^+$

Producto intermedio III.2: (3*S*,4*S*)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-ol

Una mezcla de (3*S*,4*S*)-*tert*-butil-[4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-iloxi]-dimetil-silano (Producto intermedio III.1, 6,07 g; 12,7 mmol) y AcOH/agua/THF (3:1:1, 50 ml) se agita a TA durante una noche. Los materiales volátiles se evaporan, el material residual se recoge en agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material residual se purifica por FC (DCM/MeOH 96:4). Rendimiento: 2,95 g (95 %), IEN-EM: $m/z = 244\text{ (M+H)}^+$, Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}\text{ (MeOH)} = +21\text{ }^{\circ}$

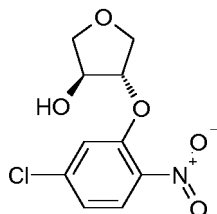
15

Los siguientes Productos intermedios III.2A a III.2L se preparan de manera similar al Producto intermedio III.2:

Producto intermedio III.2A: (3*R*,4*R*)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-ol

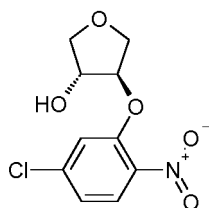
Procedimiento de dos etapas que parte de 2,4-difluoronitrobenzono y (3*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetil-silaniloxi)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio VII.4).

20 IEN-EM: $m/z = 244\text{ (M+H)}^+$, Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}\text{ (MeOH)} = -18\text{ }^{\circ}$

Producto intermedio III.2B: (3S,4S)-4-(5-cloro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-ol

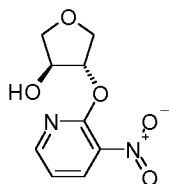
Procedimiento de dos etapas que parte de 4-cloro-2-fluoronitrobenceno y (3S,4S)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio VII.3).

5 IEN-EM: $m/z = 260 (M+H)^+$

Producto intermedio III.2C: (3R,4R)-4-(5-cloro-2-nitro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-ol

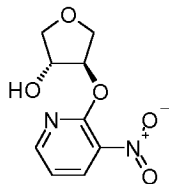
Procedimiento de dos etapas que parte de 4-cloro-2-fluoronitrobenceno y (3R,4R)-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio VII.4).

10 IEN-EM: $m/z = 260 (M+H)^+$

Producto intermedio III.2D: (3S,4S)-4-(3-nitro-piridin-2-ilo)-tetrahidro-furan-3-ol

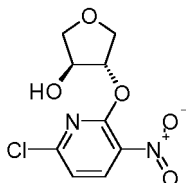
Procedimiento de dos etapas que parte de 2-fluoro-3-nitropiridina y (3S,4S)-4-(terc-butildimetil-silanilo)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio VII.3) que aplica bis(trimetilsilil)amida de litio como base en la primera etapa.

15 IEN-EM: $m/z = 227 (M+H)^+$, Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} (MeOH) = +53^\circ$

Producto intermedio III.2E: (3R,4R)-4-(3-nitro-piridin-2-ilo)-tetrahidro-furan-3-ol

Procedimiento de dos etapas que parte de 2-fluoro-3-nitropiridina y (3R,4R)-4-(terc-butildimetil-silanilo)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio VII.4) que aplica bis(trimetilsilil)amida de litio como base en la primera etapa.

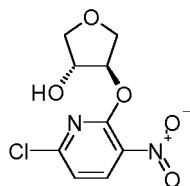
20 IEN-EM: $m/z = 227 (M+H)^+$, Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} (MeOH) = -52^\circ$

Producto intermedio III.2F: (3S,4S)-4-(6-cloro-3-nitro-piridin-2-ilo)-tetrahidro-furan-3-ol

Procedimiento de dos etapas que parte de 2,6-dicloro-3-nitropiridina y (3S,4S)-4-(terc-butildimetil-silanilo)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio VII.3).

IEN-EM: $m/z = 261 (M+H)^+$

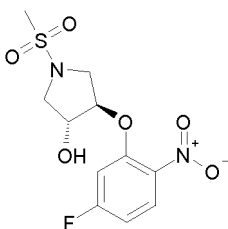
Producto intermedio III.2G: (3R,4R)-4-(6-cloro-3-nitro-piridin-2-iloxi)-tetrahidro-furan-3-ol



5 Procedimiento de dos etapas que parte de 2,6-dicloro-3-nitropiridina y (3R,4R)-4-(terc-butildimetil-silanilo)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio VII.4).

IEN-EM: $m/z = 261 (M+H)^+$

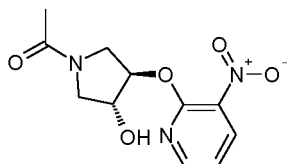
Producto intermedio III.2H: (3R,4R)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ol



10 Preparado a partir de (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metanosulfonil-pirrolidina (Producto intermedio III.11).

IEN-EM: $m/z = 321 (M+H)^+$

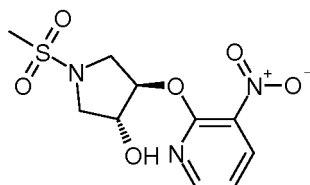
Producto intermedio III.2I: (3R,4R)-1-[3-hidroxi-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-il]-etanona



15 Preparado a partir de (3R,4R)-1-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-il]-etanona (Producto intermedio III.9B); reacción a 80 °C.

IEN-EM: $m/z = 268 (M+H)^+$

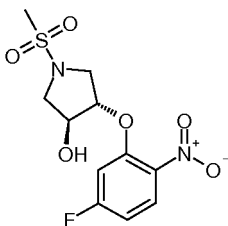
Producto intermedio III.2K: (3R,4R)-1-metanosulfonil-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-3-ol



20 Preparado a partir de (3R,4R)-2-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi]-3-nitro-piridina (Producto intermedio III.11A).

IEN-EM: $m/z = 304 (M+H)^+$

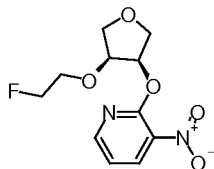
Producto intermedio III.2L: (3S,4S)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ol



Preparado a partir de (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metanosulfonil-pirrolidina (Producto intermedio III.11B).

IEN-EM: $m/z = 321 (M+H)^+$

Producto intermedio III.3: rac-cis-2-[4-(2-fluoro-etoxi)-tetrahidro-furan-3-iloxi]-3-nitropiridina

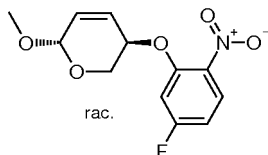


5

A una solución de rac-cis-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-tetrahidro-furan-3-ol (Producto intermedio III.1C, 3,80 g; 16,8 mmol) en DMF (40 ml) se añade hidruro de sodio (55 % en aceite mineral; 0,73 g; 16,8 mmol). La mezcla se agita durante 5 min, después se añade 1-bromo-2-fluoroetano (1,87 ml; 25,2 mmol). La mezcla se agita a TA durante una noche, después se añaden las mismas cantidades de hidruro de sodio y 1-bromo-2-fluoroetano. La mezcla se agita durante otras 6 h a TA, después se evaporan los materiales volátiles, el material residual se recoge en EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material residual se purifica por FC (CH/EtOAc 20->60 %). Rendimiento: 1,11 g (18 %), IEN-EM: $m/z = 273 (M+H)^+$

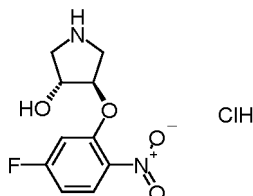
10

Producto intermedio III.4: rac-trans-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-6-metoxi-3,6-dihidro-2H-pirano



Una mezcla de 2-nitro-5-fluorofenol (0,20 g; 1,27 mmol), rac-cis-6-metoxi-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol (Producto intermedio VII.5; 0,215 g; 1,66 mmol), di-terc-butil azodicarboxilato (0,44 g; 1,91 mmol) y trifetilfosfina (0,50 g; 1,91 mmol) en THF (5,0 ml) se agita a TA durante una noche. Los materiales volátiles se evaporan y el material residual se purifica en primer lugar por FC (ciclohexano/EtOAc), después por RP-HPLC. Rendimiento: 170 mg (50 %), IEN-EM: $m/z = 287 (M+NH_4)^+$, T_r (HPLC): 0,62 min (HPLC-AA)

Producto intermedio III.5: Clorhidrato de (3R,4R)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-3-ol

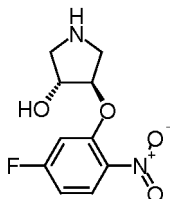


A una mezcla de terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio III.1F, 3,01 g; 6,59 mmol) y clorotrimetilsilano (0,55 ml; 4,35 mmol) en DCM (10 ml) se añaden unas cuantas gotas de agua. La mezcla se agita durante una noche, se evapora, se recoge en NH_4OH en estado diluido y se evapora de nuevo. El material residual se recoge en metanol y se agita a TA. El material precipitado se retira por filtración y se seca.

25

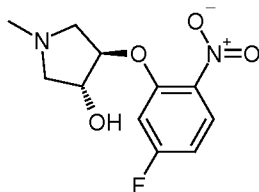
Rendimiento: 1,52 g (83 %), IEN-EM: $m/z = 243 (M+H)^+$

Producto intermedio III.6: (3S,4S)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-3-ol



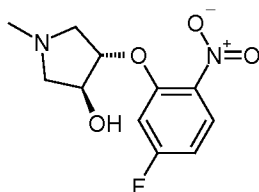
A (3S,4S)-1-bencil-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina (Producto intermedio III.1H, 0,79 g; 1,77 mmol) en DCM (5,0 ml) se añade a 0 °C cloroformiato de 1-cloroetilo (0,25 ml; 2,34 mmol). La mezcla se agita durante una noche a TA. Se añade metanol (5,0 ml) y la mezcla se agita en argón a 50 °C durante 1 h. La mezcla se evapora y el material residual se purifica por RP-HPLC (modificador: NH_4OH). Rendimiento: 300 mg (70 %), IEN-EM: $m/z = 243 (M+H)^+$

30

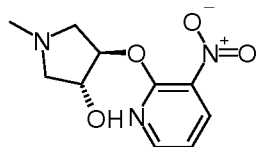
Producto intermedio III.7: (3R,4R)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-ol

5 Una mezcla de clorhidrato de (3R,4R)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-3-ol (Producto intermedio III.5, 1,52 g; 5,46 mmol), formaldehído (37 % en agua; 0,98 ml; 32,7 mmol) y ácido fórmico (3,09 ml; 82 mmol) se somete a reflujo durante una noche. La mezcla se enfría hasta TA, se diluye con agua, se alcaliniza mediante la adición de una solución de carbonato de sodio y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material residual se purifica por FC (CDM/metanol 90:10).
Rendimiento: 1,13 g (81 %), IEN-EM: $m/z = 257$ (M+H)⁺

Los siguientes Productos intermedios III.7A a III.7B se preparan de manera similar al Producto intermedio III.7:

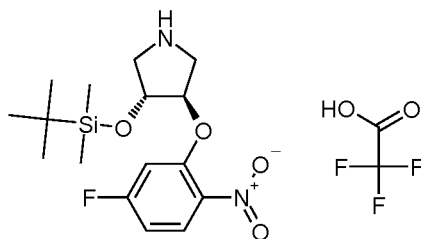
10 **Producto intermedio III.7A:** (3S,4S)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-ol

Preparado a partir de (3S,4S)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-3-ol (Producto intermedio III.6).
IEN-EM: $m/z = 257$ (M+H)⁺

Producto intermedio III.7B: (3R,4R)-1-metil-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-3-ol

15

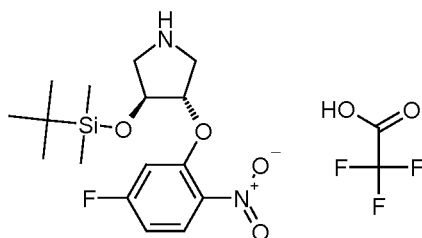
Preparado a partir de (3R,4R)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-3-ol (Producto intermedio III.12A).
IEN-EM: $m/z = 240$ (M+H)⁺

Producto intermedio III.8: (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina

20 Una mezcla de terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio III.1F, 2,00 g; 4,38 mmol), TFA (0,25 ml, 3,29 mmol) y DCM (10 ml) se agita durante una noche a TA. La mezcla se evapora y el material residual se purifica por FC (DCM/metanol 0 ->5 %).
Rendimiento: 1,43 g (69 %), IEN-EM: $m/z = 357$ (M+H)⁺

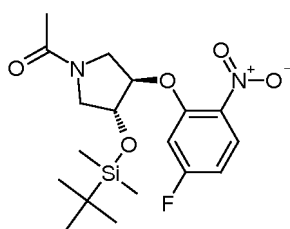
El siguiente Producto intermedio III.8A se prepara de una manera similar al Producto intermedio III.8:

25

Producto intermedio III.8A: (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina

Preparado a partir de terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio III.1G).

5 IEN-EM: $m/z = 357 (M+H)^+$

Producto intermedio III.9: (3R,4R)-1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-etanona

A una mezcla de (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina (Producto intermedio III.8, 0,88 g; 1,87 mmol), trietilamina (0,58 ml; 4,12 mmol) y DCM (5,0 ml) se añade cloruro de acetilo (0,16 ml; 2,25 mmol). La mezcla se agita a TA durante 3 días, después se añade agua, se separa la capa orgánica, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora.

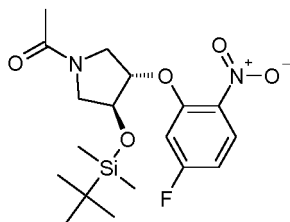
10

Rendimiento: 0,70 g (94 %), IEN-EM: $m/z = 399 (M+H)^+$

Los siguientes Productos intermedios III.9A a III.9B se preparan de manera similar al Producto intermedio III.9:

Producto intermedio III.9A: (3S,4S)-1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-etanona

15

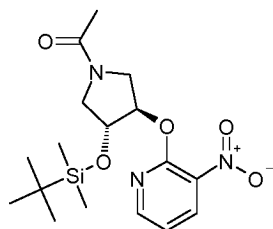


Preparado a partir de (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina (Producto intermedio III.8A).

IEN-EM: $m/z = 399 (M+H)^+$

Producto intermedio III.9B: (3R,4R)-1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-il]-etanona

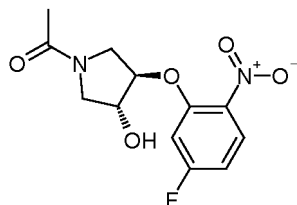
20



Preparado a partir de sal de TFA de (3R,4R)-2-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-3-iloxi]-3-nitropiridina (Producto intermedio III.12).

IEN-EM: $m/z = 382 (M+H)^+$

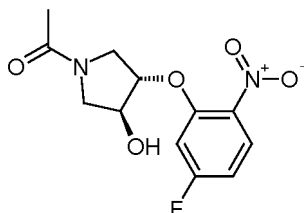
25

Producto intermedio III.10: (3R,4R)-1-[3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanona

5 Una mezcla de (3R,4R)-1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-etanona (Producto intermedio III.9, 0,70 g; 1,16 mmol), ácido acético (6,0 ml), TFH (2,0 ml) y agua (2,0 ml) se agita a 80 °C durante 1 h. Los materiales volátiles se evaporan, el material residual se recoge en agua y se alcaliniza mediante la adición de una pequeña cantidad de NH₄OH. El material precipitado se retira por filtración con succión y se seca al vacío a 50 °C.

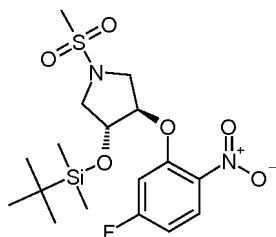
Rendimiento: 0,325 g (65 %), IEN-EM: m/z = 285 (M+H)⁺

El siguiente Producto intermedio III.10A se prepara de una manera similar al Producto intermedio III.10:

10 **Producto intermedio III.10A:** (3S,4S)-1-[3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanona

Preparado a partir de (3S,4S)-1-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-etanona (Producto intermedio III.9A).

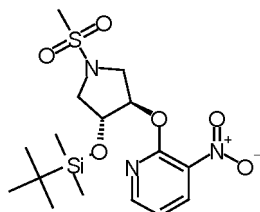
IEN-EM: m/z = 285 (M+H)⁺

15 **Producto intermedio III.11:** (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metanosulfonil-pirrolidina

20 A una mezcla de sal de TFA de (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina (Producto intermedio III.8, 1,43 g; 3,04 mmol), trietilamina (0,94 ml; 6,69 mmol) y DCM (5,0 ml) se añade cloruro de metanosulfonilo (0,26 ml; 3,34 mmol). La mezcla se agita a TA durante 3 días, después se extrae mediante la adición de agua. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El material residual se purifica por FC (DCM/metanol 0 -> 5 %).

Rendimiento: 1,08 g (82 %), IEN-EM: m/z = 435 (M+H)⁺

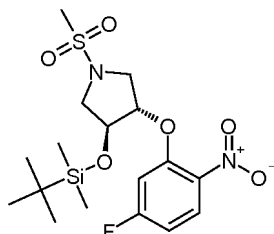
Los siguientes Productos intermedios III.11A a III.11B se preparan de manera similar al Producto intermedio III.11:

25 **Producto intermedio III.11A:** (3R,4R)-2-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi]-3-nitropiridina

Preparado a partir de sal de TFA de (3R,4R)-2-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-3-iloxi]-3-nitropiridina

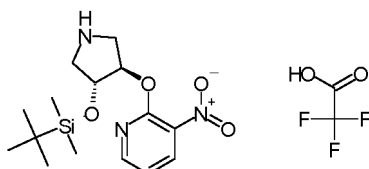
(Producto intermedio III.12).
IEN-EM: $m/z = 418 (M+H)^+$

Producto intermedio III.11B: (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-1-metanosulfonil-pirrolidina



5 Preparado a partir de (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-pirrolidina (Producto intermedio III.8A).
IEN-EM: $m/z = 435 (M+H)^+$

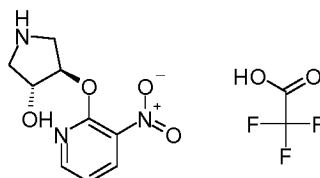
Producto intermedio III.12: Sal de TFA de (3R,4R)-2-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-3-iloxi]-3-nitro-piridina



10 Una mezcla de terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio III.1L, 8,90 g; 20,2 mmol), TFA (1,56 ml; 20,2 mmol) y DCM (100 ml) se agita a TA durante una noche, después se evapora. El material residual se purifica por FC (DCM/metanol 0 -> 10 %).
Rendimiento: 6,15 g (62 %), IEN-EM: $m/z = 435 (M+H)^+$

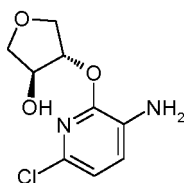
15 El siguiente Producto intermedio III.12A se prepara de una manera similar al Producto intermedio III.12:

Producto intermedio III.12A: (3R,4R)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-3-ol



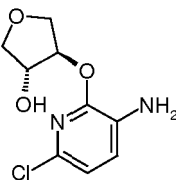
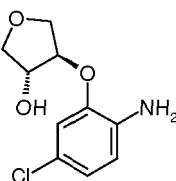
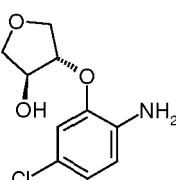
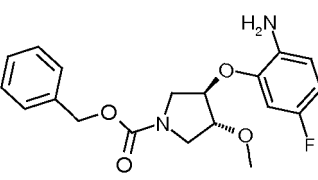
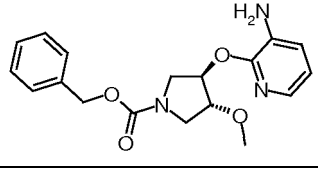
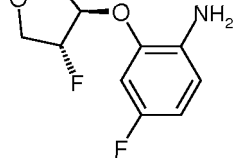
20 Preparado a partir de terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-(3-nitro-piridin-2-iloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Producto intermedio III.1L). El compuesto se aísla como un subproducto de la reacción al Producto intermedio III.12.
Rendimiento: 15 %, IEN-EM: $m/z = 226 (M+H)^+$

Producto intermedio IV.1: (3S,4S)-4-(3-amino-6-cloro-piridin-2-iloxi)-tetrahydro-furan-3-ol

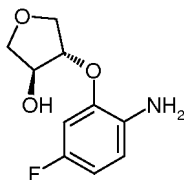


25 Se añade níquel Raney (70 mg) al material de partida de nitroareno (3S,4S)-4-(6-cloro-3-nitro-piridin-2-iloxi)-tetrahydro-furan-3-ol (Producto intermedio III.2F, 0,67 g; 2,57 mmol) en EtOAc (10 ml). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que TLC indica el consumo cuantitativo del material de partida (5 h). El catalizador se retira por filtración con succión, el material filtrado se evapora y el material residual se purifica por RP-HPLC preparativa (columna: Xbridge C18 (Waters), gradiente agua/ACN/NH₄OH, 60 °C).
Rendimiento: 0,39 g (66 %), IEN-EM: $m/z = 231 (M+H)^+$, Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} (MeOH) = +43^\circ$

30 Los siguientes Productos intermedios IV.1A a IV.1F se preparan de manera similar al Producto intermedio IV.1:

N.º de Producto intermedio	Estructura	Material de partida de nitroareno	IEN-EM m/z (M+H) ⁺	Nombre del compuesto; comentario
IV.1A		III.2G	231	(3R,4R)-4-(3-amino-6-cloro-piridin-2-iloxi)-tetrahydrofuran-3-ol; Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -43 °
IV.1B		III.2C	230	(3R,4R)-4-(2-amino-5-cloro-fenoxi)-tetrahydro-furan-3-ol; el disolvente es THF
IV.1C		III.2B	230	(3S,4S)-4-(2-amino-5-cloro-fenoxi)-tetrahydro-furan-3-ol; el disolvente es THF
IV.1D		III.1I	361	Bencil éster de ácido (3R,4R)-3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico; el disolvente es THF, no hay purificación cromatográfica
IV.1E		III.1K	344	Bencil éster de ácido (3R,4R)-3-(3-amino-piridin-2-iloxi)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico; el disolvente es THF, no hay purificación cromatográfica
IV.1F	 rac.	II.1Q	216	Rac-trans-4-fluoro-2-(4-fluoro-tetrahydro-furan-3-iloxi)-fenilamina; el disolvente es THF

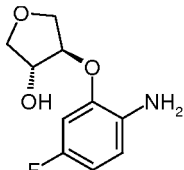
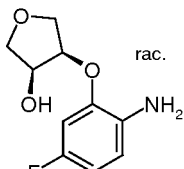
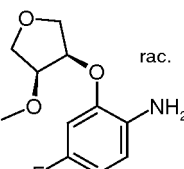
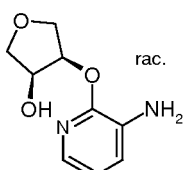
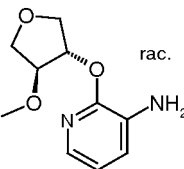
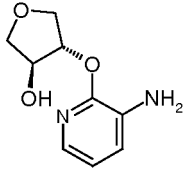
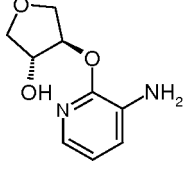
Producto intermedio IV.2: (3S,4S)-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxy)-tetrahydro-furan-3-ol



Se añade Pd/C (10 %, 320 mg) al material de partida de nitroareno (3S,4S)-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxy)-tetrahydrofuran-3-ol (Producto intermedio III.2, 2,95 g; 12,1 mmol) en EtOH (30 ml). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que TLC indica el consumo cuantitativo del material de partida (durante una noche). El catalizador se retira por filtración y el material filtrado se evapora.

Rendimiento: 2,36 g (61 %), IEN-EM: m/z = 214 (M+H)⁺, Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = +18 °

Los siguientes Productos intermedios IV.2A a IV.2AA se preparan de manera similar al Producto intermedio IV.2:

N.º de Producto intermedio	Estructura	Material de partida de nitroareno	IEN-EM m/z (M+H) ⁺	Nombre del compuesto; comentario
IV.2A		III.2A	214	(3R,4R)-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-ol; Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -17 °
IV.2B		III.1D	214	Rac-cis-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-ol; el disolvente es EtOAc
IV.2C		III.1A	228	Rac-cis-4-fluoro-2-(4-metoxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilamina; el disolvente es EtOAc
IV.2D		III.1C	197	Rac-cis-2-(4-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-piridin-3-ilamina
IV.2E		III.1B	211	Rac-trans-2-(4-metoxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-piridin-3-ilamina; el disolvente es EtOAc
IV.2F		III.2D	197	(3S,4S)-4-(3-amino-piridin-2-iloxi)-tetrahidro-furan-3-ol; el disolvente es metanol
IV.2G		III.2E	197	(3R,4R)-4-(3-amino-piridin-2-iloxi)-tetrahidro-furan-3-ol; el disolvente es metanol; Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -50 °

(continuación)

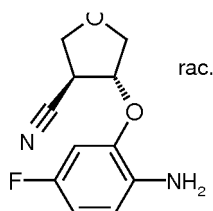
N.º de Producto intermedio	Estructura	Material de partida de nitroareno	IEN-EM m/z (M+H) ⁺	Nombre del compuesto; comentario
IV.2H		III.3	243	Rac-cis-2-[4-(2-fluoro-etoxi)-tetrahydro-furan-3-iloxi]-piridin-3-ilamina; el disolvente es EtOAc
IV.2I		III.4	242	4-Fluoro-2-(6-metoxi-tetrahidropiran-3-iloxi)-fenilamina; el disolvente es EtOAc
IV.2K		III.1N	211	Rac-cis-2-(4-metoxi-tetrahydro-furan-3-iloxi)-piridin-3-ilamina
IV.2L		III.10A	255	(3S,4S)-1-[3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanona
IV.2M		III.7A	227	(3S,4S)-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-ol
IV.2N		III.2H	291	(3R,4R)-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ol; el disolvente es THF
IV.2O		III.10	255	(3R,4R)-1-[3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanona; el disolvente es THF
IV.2P		III.7	227	(3R,4R)-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-1-metil-pirrolidin-3-ol; el disolvente es MeOH

(continuación)

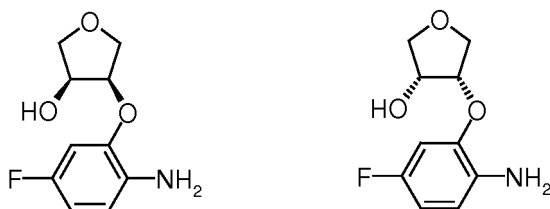
N.º de Producto intermedio	Estructura	Material de partida de nitroareno	IEN-EM m/z (M+H) ⁺	Nombre del compuesto; comentario
IV.2Q		III.1M	410	Terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(3-amino-piridin-2-iloxi)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico
IV.2R		III.1L	410	Terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(3-amino-piridin-2-iloxi)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico
IV.2S		III.2I	238	(3R,4R)-1-[3-(3-amino-piridin-2-iloxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-etanona
IV.2T		III.2K	274	(3R,4R)-4-(3-amino-piridin-2-iloxi)-1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-ol
IV.2U		III.1G	427	Terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico
IV.2V		III.1F	427	Terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico
IV.2W		III.7B	210	(3R,4R)-4-(3-amino-piridin-2-iloxi)-1-metil-pirrolidin-3-ol

(continuación)

N.º de Producto intermedio	Estructura	Material de partida de nitroareno	IEN-EM m/z (M+H) ⁺	Nombre del compuesto; comentario
IV.2X		III.2L	291	(3S,4S)-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-ol; el disolvente es THF
IV.2Y		III.1O	224	Exo-6-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano; el disolvente es EtOAc
IV.2Z		III.1P	224	Endo-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; el disolvente es EtOAc
IV.2AA		V.16	184	2-Amino-6-difluorometoxi-benzonitrilo

Producto intermedio IV.3: rac-trans-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-tetrahydro-furan-3-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de rac-trans-4-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-tetrahydro-furan-3-carbonitrilo (Producto intermedio III.1E, 0,58 g; 2,30 mmol), dihidrato de cloruro de estaño(II) (2,53 g; 11,3 mmol) y EtOAc (20 ml) se somete a reflujo durante 1 h. La mezcla se diluye con EtOAc adicional, después vierte en solución de NaOH (4 N). La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y se evapora.
Rendimiento: 419 mg (82 %), IEN-EM: m/z = 223 (M+H)⁺

Producto intermedio IV.4 y Producto intermedio IV.4A: enantiómeros puros de cis-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-tetrahydro-furan-3-ol

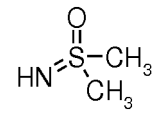
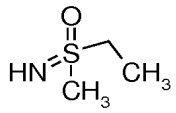
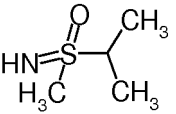
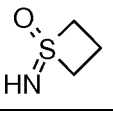
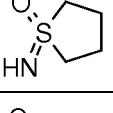
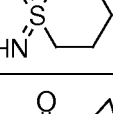
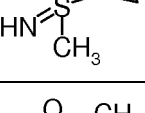
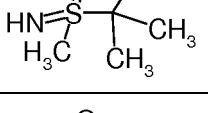
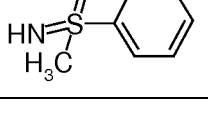
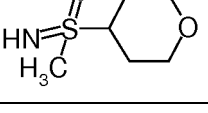
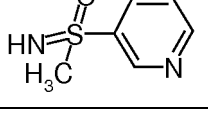
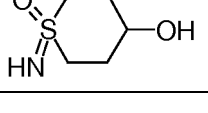
10

El cis-4-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-tetrahydro-furan-3-ol racémico (Producto intermedio IV.2B, 3,75) se separa por HPLC quiral en enantiómeros puros. No se determina una configuración absoluta. Condiciones de HPLC: CHIRALCEL@OJ-H, 5 μ M (Daicel), 40 °C, contrapresión de 15 MPa, 85 % de scCO₂, 15 % de 2-propanol + 0,2 % de

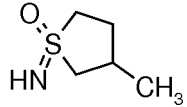
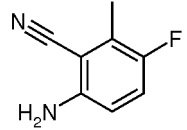
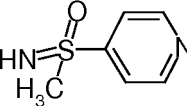
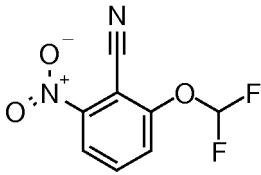
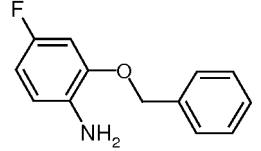
ES 2 693 520 T3

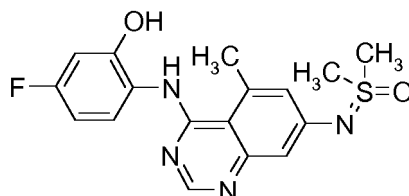
DEA, 4 ml/min de Enantiómero 1, Producto intermedio IV.4: Rendimiento: 1,55 g (41 %), T_r (HPLC): 2,15 min de Enantiómero 2, Producto intermedio IV.4A: Rendimiento: 1,46 g (39 %), T_r (HPLC): 2,54 min

Los siguientes productos intermedios se preparan según las referencias dadas:

Nombre	Estructura	Referencia
V.1		Documento WO 2008/141843 A1
V.2		Documento WO 2008/141843 A1
V.3		Adaptación de Organic Letters, 2004, vol. 6, págs. 1305-1307
V.4		Adaptación del documento WO 2008/141843
V.5		Documento WO 2008/141843 A1
V.6		Documento US2005/228027 A1
V.7		Adaptación de Organic Letters, 2004, vol. 6, págs. 1305-1307
V.8		Organic Letters, 2004, vol. 6, págs. 1305-1307
V.9		Organic Letters, 2004, vol. 6, págs. 1305-1307
V.10		Adaptación de Organic Letters, 2004, vol. 6, págs. 1305-1307
V.11		Adaptación del documento WO 2008/141843
V.12		Adaptación de Organic Letters, 2004, vol. 6, págs. 1305-1307

(continuación)

Nombre	Estructura	Referencia
V.13		Adaptación de Organic Letters, 2004, vol. 6, págs. 1305-1307
V.14		Documento WO2011/62885
V.15		Adaptación del documento WO 2008/141843
V.16		Documento WO2009/92590
V.17		Documento US5750471 A1

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

5 Se disuelven 6,7 g (25 mmol) de **II.1A** y 5,7 g (26 mmol) de **V.17** en ácido acético y se calientan hasta 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluye con agua y el material precipitado se retira por filtración y se lava con agua. El producto en bruto se trata con 80 ml de etanol, se filtra y se seca, produciendo N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-metil-quinazolin-4-amina.

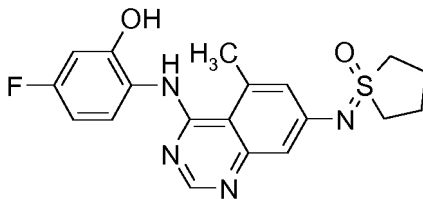
Rendimiento: 7,1 g (65 %), IEN-EM: m/z = 438 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,12 min (HPLC-M).

10 Se calientan 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 (**V.1**), 0,4 g (1,4 mmol) de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 0,5 g (0,5 mmol) de Pd₂dba₃ y 1,0 g (10,2 mmol) de terc-butóxido de sodio en dioxano hasta 80 °C durante 4,5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se filtra, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan y se evaporan. El material residual se purifica por FC, dando lugar a N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-amina.

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

20 Se enfrían 3,5 g (7,8 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-amina en DCM hasta 0 °C, se añaden gota a gota 0,9 ml (9,3 mmol) de tribromuro de boro y la mezcla de reacción se agita durante 15 min. Se añade agua con precaución y la capa acuosa se separa y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan y se evaporan. El material residual se trata con isopropanol, se filtra y se seca.

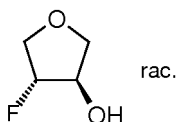
Rendimiento: 2,5 g (89 %), IEN-EM: m/z = 361 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,12 min (HPLC-T)

Producto intermedio VI.2: 2-[[7-[(1-oxotiolan-1-iliden)amino]1-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenol

Se prepara de manera similar al Producto intermedio VI.1 usando II.1A, V.17 y V.5.
IEN-EM: m/z = 387 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,56 min (HPLC-M)

5 Los siguientes productos intermedios se pueden obtener según la literatura dada:

Producto intermedio	Nombre químico	Literatura
VII.1	Rac-cis-3-hidroxi-4-metoxi-tetrahidrofurano	Journal of the American Chemical Society, 1970, vol. 92, págs. 4699-4706
VII.2	Rac-trans-3-hidroxi-4-metoxi-tetrahidrofurano	Journal of the Chemical Society, 1959, págs. 248-254
VII.3	(3S,4S)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-tetrahidrofuran-3-ol	Documento WO2013/55577; material de partida de diol: Synthesis, 1992, págs. 951-953
VII.4	(3R,4R)-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-tetrahidrofuran-3-ol	Documento WO2013/55577; material de partida de diol: Synthesis, 1992, págs. 951-953
VII.5	Rac-cis-6-metoxi-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol	Journal of Organic Chemistry, 1997, vol. 62 (5), págs. 1257-1263
VII.6	Rac-trans-3-ciano-4-hidroxi-tetrahidrofurano	Documento US5602118
VII.7	Terc-butil éster de ácido (3R,4R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico	Tetrahedron: Asymmetry, 2001, vol. 12, págs. 1793-1799
VII.8	Terc-butil éster de ácido (3S,4S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico	Tetrahedron: Asymmetry, 2001, vol. 12, págs. 1793-1799
VII.9	(3S,4S)-1-bencil-4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-pirrolidin-3-ol	Tetrahedron: Asymmetry, 2001, vol. 12, págs. 1793-1799
VII.10	Bencil éster de ácido (3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico	Documento US2004/19065
VII.11	(3S,4S)-4-benciloxi-tetrahidrofuran-3-ol	Tetrahedron Letters, 1997, vol. 38 (34), págs. 5945-5948 (el disolvente es tolueno); material de partida de diol: Synthesis, 1992, págs. 951-953
VII.12	Exo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol	J. Am. Chem. Soc., vol. 94 (8), págs. 2707ff
VII.13	Endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol	J. Am. Chem. Soc., vol. 107 (25), págs. 2546ff

Producto intermedio VIII.1: rac-trans-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofurano

10 Una mezcla de 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (1,00 g; 12 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (2,81 g; 17 mmol) se agita a 120 °C durante una noche. La mezcla se deja enfriar hasta TA, se inactiva con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se agita durante 1 h, después se extrae con DCM/2-propanol (5:1). La capa orgánica se separa, se seca y se evapora hasta producir el producto en bruto que se hace reaccionar adicionalmente sin purificación cromatográfica.
Rendimiento: 510 mg (60 %)

Procedimientos de preparación de los compuestos finales

15 Procedimiento general 1 (P1) para los ejemplos mostrados en la Tabla 1:

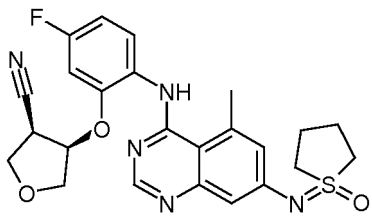
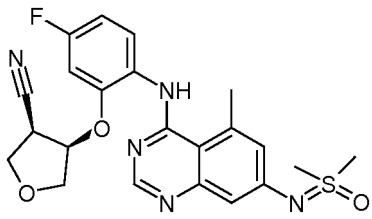
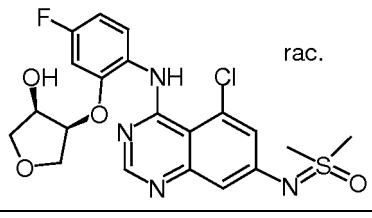
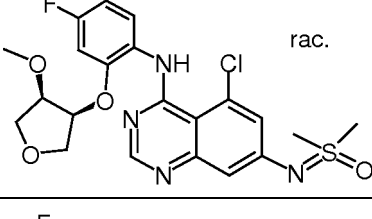
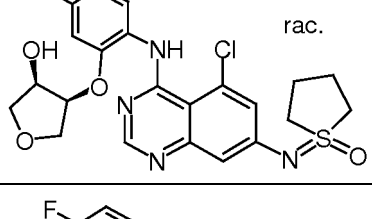
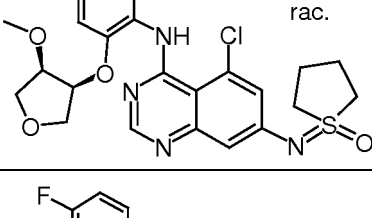
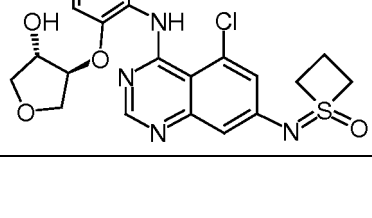
Se disuelven cantidades equimolares de los respectivos Productos intermedios II y IV en AcOH y se calientan hasta la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se diluye con agua y una solución de NaHCO₃ acuosa. Un tratamiento alternativo comprende la evaporación de la mezcla de reacción y el tratamiento del material residual con MeOH y agua. En caso de que precipite el producto, este se retira por filtración, de lo contrario, la

mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se combinan, se secan y se evaporan. Si se requiere, el producto en bruto se purifica adicionalmente por FC o HPLC.

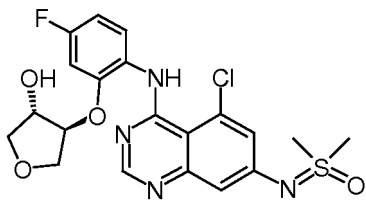
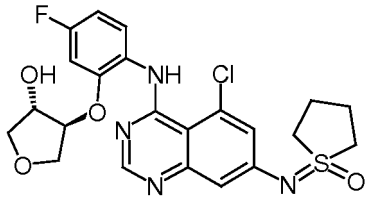
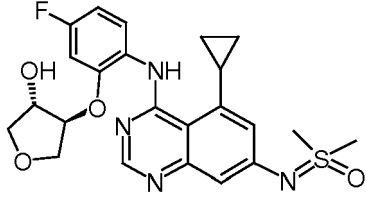
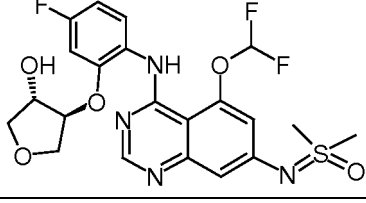
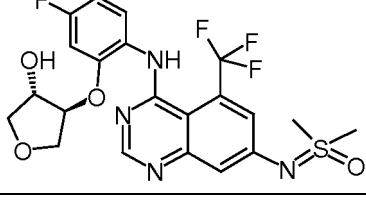
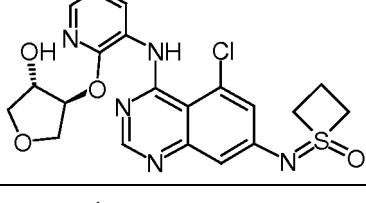
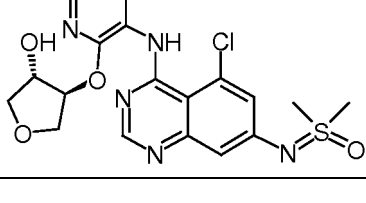
Los siguientes ejemplos en la Tabla 1 (número de ejemplo dado en la columna N.º) se preparan según el P1, los detalles se dan en la columna comentario de síntesis.

5

Tabla 1:

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC T _r Procedimiento	Comentario de síntesis
1.1		II.2A IV.3	482	1,20 min HPLC-W	65 °C, 1,5 h
1.2		II.2 IV.3	456	0,43 min HPLC-W	65 °C, 2 h
1.3		II.3 IV.2B	467	0,41 min HPLC-W	80 °C, 3 h
1.4		II.3 IV.2C	481	0,46 min HPLC-W	80 °C, 3 h
1.5		II.3A IV.2B	493	0,44 min HPLC-W	80 °C, 3 h
1.6		II.3A IV.2C	507	0,50 min HPLC-W	80 °C, 3 h
1.7		II.3B IV.2	479	0,43 min HPLC-W	75 °C, 3 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
1.8		II.3 IV.2	467	0,42 min HPLC-W	75 °C, 3 h
1.9		II.3A IV.2	493	0,44 min HPLC-W	75 °C, 3 h
1.10		II.4 IV.2	473	0,42 min HPLC-K	80 °C, 5 h
1.11		II.3D IV.2	499	0,43 min HPLC-K	80 °C, 5 h
1.12		II.3E IV.2	501	0,46 min HPLC-K	80 °C, 5 h
1.13		II.3B IV.2F	462	0,42 min HPLC-W	75 °C, 3 h
1.14		II.3 IV.2F	450	0,41 min HPLC-W	75 °C, 3 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
1.15		II.3A IV.2F	476	0,43 min HPLC-W	75 °C, 3 h
1.16		II.3B IV.1	496	0,92 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.17		II.3A IV.1	510	0,93 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.18		II.3C IV.2	511	0,57 min HPLC-N	80 °C, 3 h
1.19		II.3 IV.1	484	0,90 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.20		II.2B IV.1	494	0,90 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.21		II.2C IV.1	468	0,87 min HPLC-M	75 °C durante una noche

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
1.22		II.3B IV.2A	479	0,88 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.23		II.2 IV.1C	463	0,85 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.24		II.2D IV.1	480	0,89 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.25		II.3A IV.2A	493	0,85 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.26		II.3 IV.2A	467	0,89 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.27		II.2A IV.1C	489	0,89 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.28		II.3F IV.2	527	0,56 min HPLC-X	80 °C, 5 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
1.29		II.2E IV.1C	475	0,88 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.30		II.2E IV.1B	475	0,88 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.31		II.2 IV.1B	463	0,86 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.32		II.2A IV.1B	489	0,89 min HPLC-M	75 °C, 3 h
1.33		II.3G IV.2	465	0,60 min HPLC-V	70 °C, 4 h
1.34		II.3B IV.4	479	0,52 min HPLC-W	75 °C, 5 h; véase nota a pie a
1.35		II.3B IV.4A	479	0,52 min HPLC-W	75 °C, 5 h; véase nota a pie a

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
1.36		II.2E IV.4	459	1,07 min HPLC-F	75 °C, 5 h; véase nota a pie a
1.37		II.2E IV.4A	459	1,08 min HPLC-F	75 °C, 5 h; véase nota a pie a

a: enantiómero cis enantioméricamente puro; una estereoquímica absoluta desconocida y asignada de manera arbitraria. 1.36 y 1.37 son antípodos ópticos.

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

1 eq de bromuro de arilo (II), 1,2 eq de sulfoximina (V), el 25 % en moles de bifenilo de 2-(di-t-butilfosfino), el 8 % en moles de Pd₂dba₃ y 1,4 eq de terc-butóxido de sodio se mezclan con dioxano y se calientan hasta la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se concentra y el producto en bruto se purifica por HPLC o FC.

5 Procedimiento general 3 (P3) para los ejemplos mostrados en la Tabla 2:

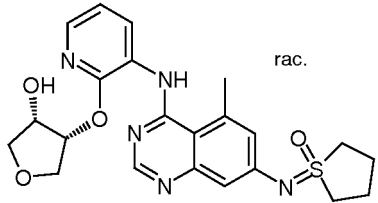
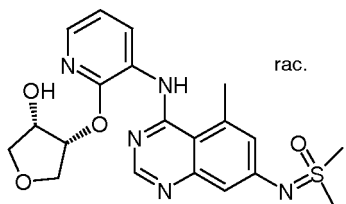
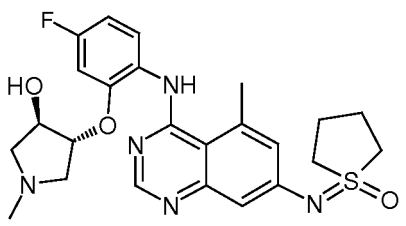
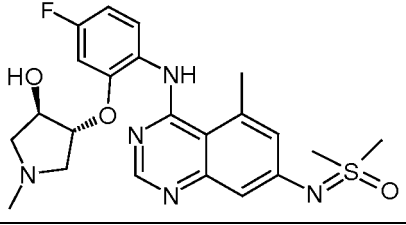
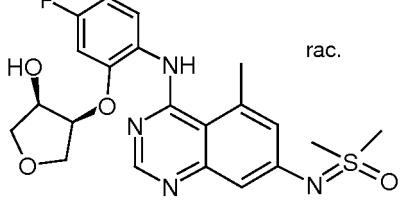
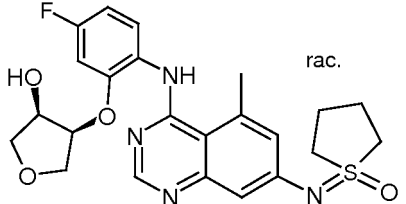
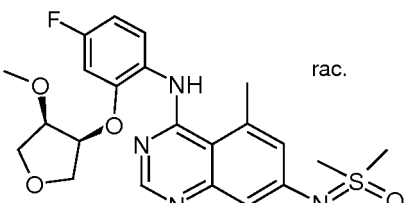
1 eq de bromuro de arilo, 1,25 eq de sulfoximina, el 20 % en moles de rac-BINAP, el 15 % en moles de Pd(OAc)₂ y 1,4 eq de Cs₂CO₃ se suspenden en tolueno y se calientan hasta la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se concentra y el producto en bruto se purifica por HPLC o FC.

10 A fin de obtener los siguientes ejemplos mostrados en la Tabla 2 (número de ejemplo dado en la columna N.º), la correspondiente 7-bromo quinazolina (bromuro de arilo) se prepara según el P1 a partir de los respectivos Productos intermedios II y IV, seguido del acoplamiento según el P2 o P3 con la respectiva sulfoximina V, tal como se indica. Los detalles adicionales se dan en la columna comentario de síntesis.

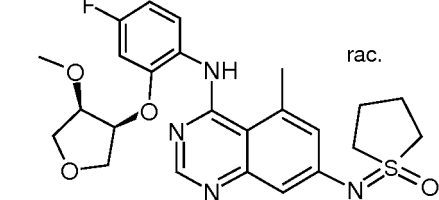
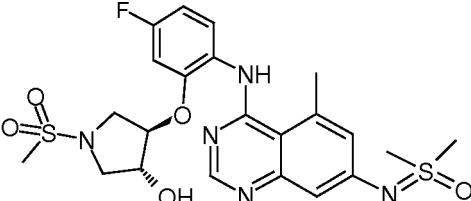
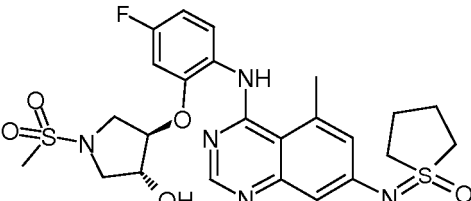
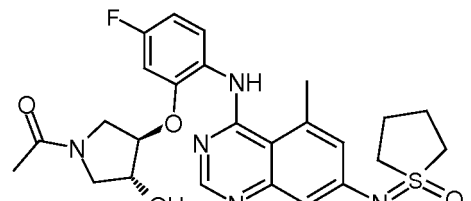
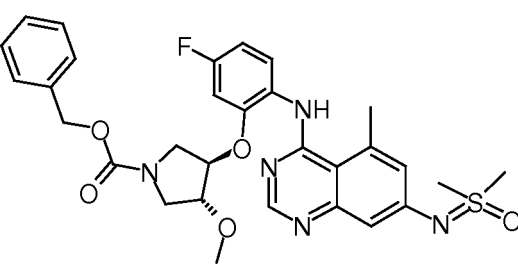
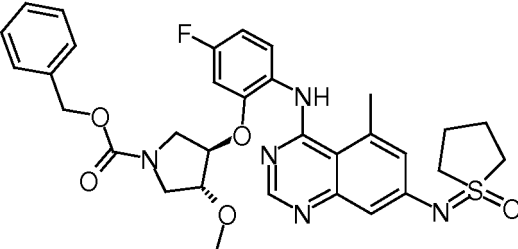
Tabla 2:

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.1		II.1A IV.2K V.1	444	0,46 min HPLC-W	P2, 80 °C, 3 h
2.2		II.1A IV.2K V.5	470	1,11 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.3	 rac.	II.1A IV.2D V.5	456	0,99 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.4	 rac.	II.1A IV.2D V.1	430	0,95 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.5		II.1A IV.2P V.5	486	0,81 min HPLC-P	P2, 80 °C, 3 h
2.6		II.1A IV.2P V.1	460	0,77 min HPLC-P	P2, 80 °C, 3 h
2.7	 rac.	II.1A IV.2B V.1	447	1,03 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h
2.8	 rac.	II.1A IV.2B V.5	473	1,07 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h
2.9	 rac.	II.1A IV.2C V.1	461	1,13 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.10	 <p style="text-align: center;">rac.</p>	II.1A IV.2C V.5	487	1,19 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h
2.11		II.1A IV.2N V.1	524	0,68 min HPLC-J	P2, 80 °C, 3 h
2.12		II.1A IV.2N V.5	550	0,81 min HPLC-P	P2, 80 °C, 3 h
2.13		II.1A IV.2O V.5	514	0,67 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.14		II.1A IV.1D V.1	594	1,40 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h
2.15		II.1A IV.1D V.5	620	1,44 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h

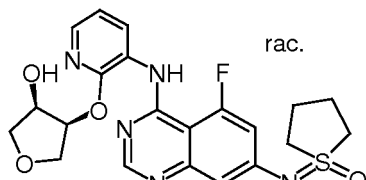
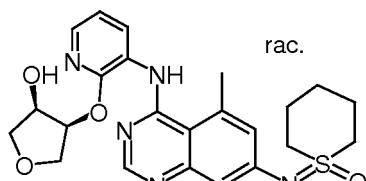
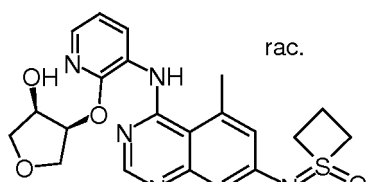
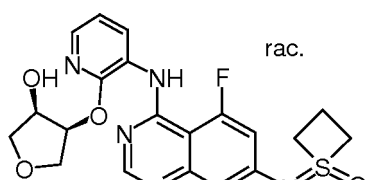
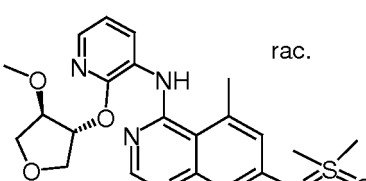
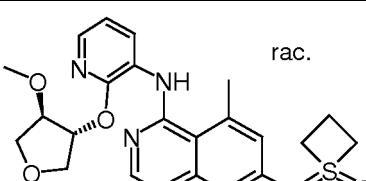
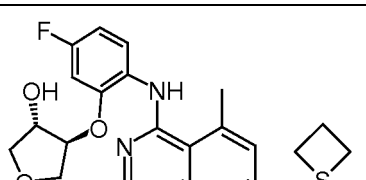
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.16		II.1A IV.1E V.5	603	1,43 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h
2.17		II.1A IV.1E V.1	577	0,57 min HPLC-W	P2, 80 °C, 2 h
2.18		II.1A IV.2W V.5	469	0,53 min HPLC-N	P2, 80 °C, 3 h
2.19		II.1A IV.2W V.1	443	0,49 min HPLC-N	P2, 80 °C, 3 h
2.20		II.1A IV.2T V.1	507	0,65 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.21		II.1A IV.2S V.1	471	0,62 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.22		II.1A IV.2T V.5	533	0,68 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h

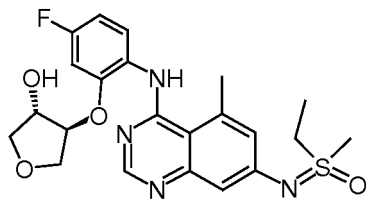
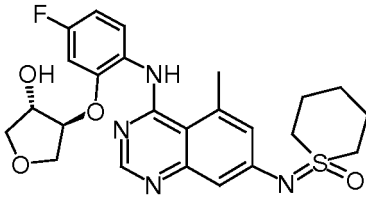
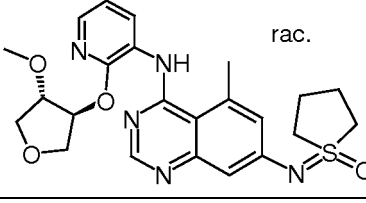
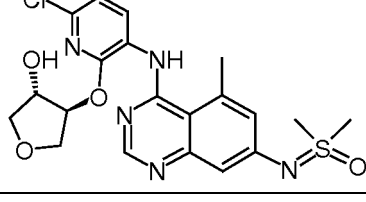
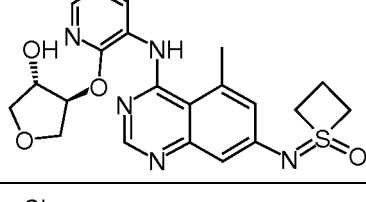
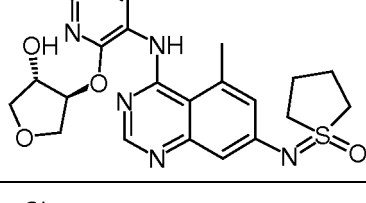
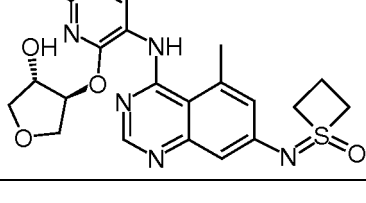
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.23		II.1A IV.2S V.5	497	0,65 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.24		II.1A IV.2F V.5	456	1,16 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.25		II.1A IV.2H V.5	502	0,78 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.26		II.1A IV.2H V.1	476	0,75 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.27		II.1A IV.2 V.1	447	1,06 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.28		II.1A IV.2F V.1	430	0,92 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.29		II.1A IV.2 V.5	473	1,11 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h

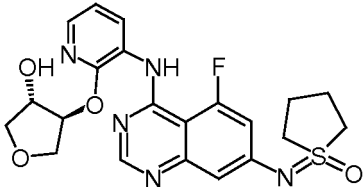
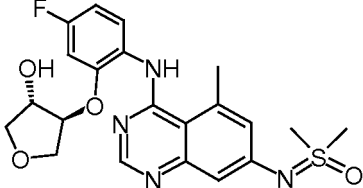
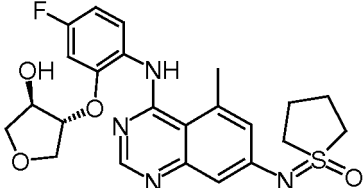
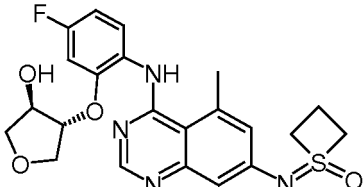
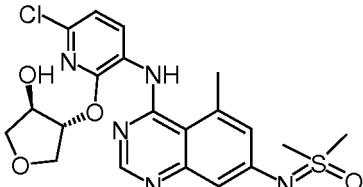
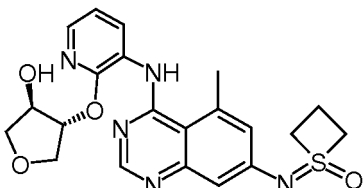
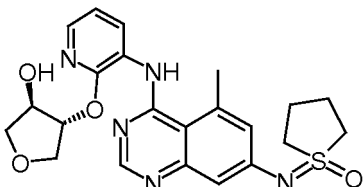
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.30	 rac.	II.1 IV.2D V.5	460	1,14 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h
2.31	 rac.	II.1A IV.2D V.6	470	0,63 min HPLC-V	P2, 80 °C, 2 h
2.32	 rac.	II.1A IV.2D V.4	442	0,59 min HPLC-V	P2, 80 °C, 2 h
2.33	 rac.	II.1 IV.2D V.4	446	1,11 min HPLC-F	P2, 80 °C, 2 h
2.34	 rac.	II.1A IV.2E V.1	444	0,50 min HPLC-X	P2, 80 °C, 2 h
2.35	 rac.	II.1A IV.2E V.4	456	0,69 min HPLC-B	P2, 80 °C, 2 h
2.36	 rac.	II.1A IV.2 V.4	459	0,40 min HPLC-W	P2, 80 °C, 3 h

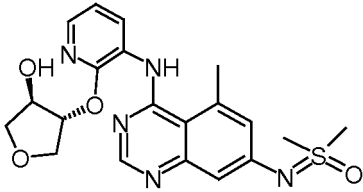
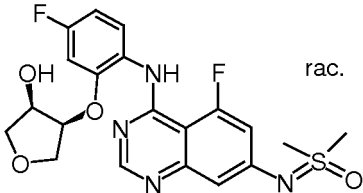
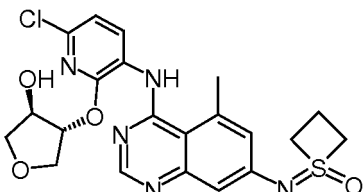
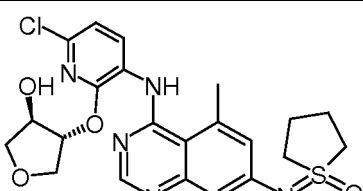
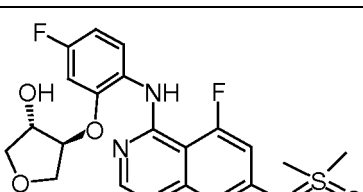
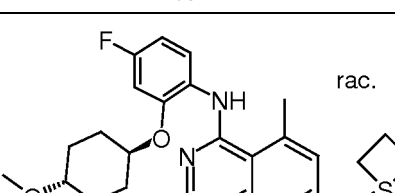
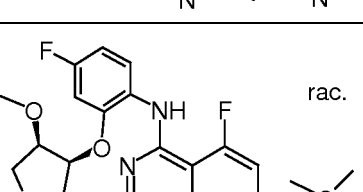
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.37		II.1A IV.2 V.2	461	0,41 min HPLC-W	P2, 80 °C, 3 h
2.38		II.1A IV.2 V.6	487	0,43 min HPLC-W	P2, 80 °C, 3 h
2.39		II.1A IV.2E V.5	470	0,69 min HPLC-B	P2, 80 °C, 2 h
2.40		II.1A IV.1 V.1	464	0,73 min HPLC-M	P2, 60 °C, 3 h
2.41		II.1A IV.2F V.4	442	0,98 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.42		II.1A IV.1 V.5	490	0,76 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.43		II.1A IV.1 V.4	476	0,76 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h

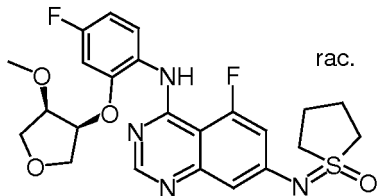
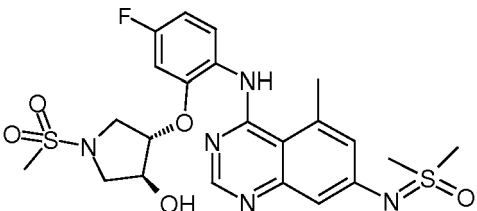
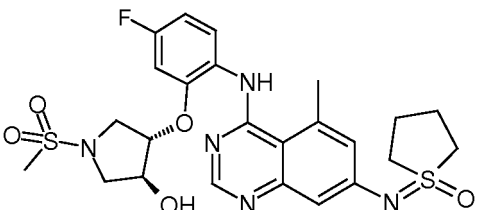
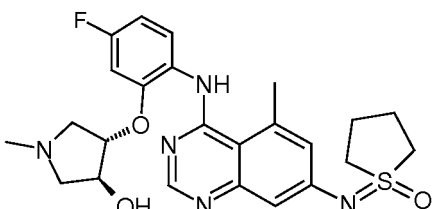
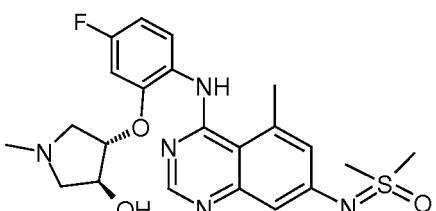
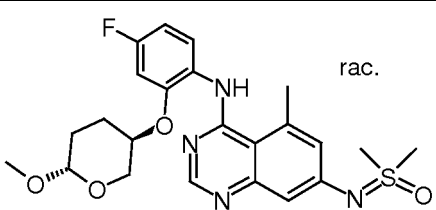
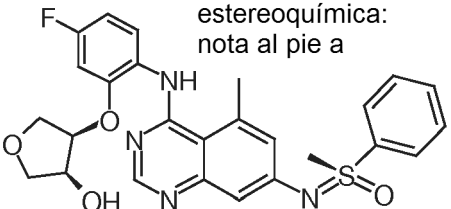
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.44		II.1 IV.2F V.5	460	0,99 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.45		II.1A IV.2 V.1	447	1,02 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.46		II.1A IV.2A V.5	473	1,07 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.47		II.1A IV.2A V.4	459	1,05 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.48		II.1A IV.1A V.1	464	1,07 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.49		II.1A IV.2G V.4	442	0,98 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.50		II.1A IV.2G V.5	456	1,00 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.51		II.1A IV.2G V.1	430	0,95 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.52		II.1 IV.2B V.1	451	0,59 min HPLC-V	P2, 80 °C, durante una noche
2.53		II.1A IV.1A V.4	476	1,09 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.54		II.1A IV.1A V.5	490	0,77 min HPLC-M	P2, 70 °C, durante una noche
2.55		II.1 IV.2 V.1	451	0,60 min HPLC-V	P2, 80 °C, durante una noche
2.56		II.1A IV.2I V.4	487	0,50 min HPLC-AA	P2, 80 °C, 4,5 h
2.57		II.1 IV.2C V.1	465	0,44 min HPLC-W	P2, 80 °C, 2 h

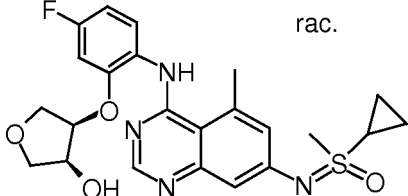
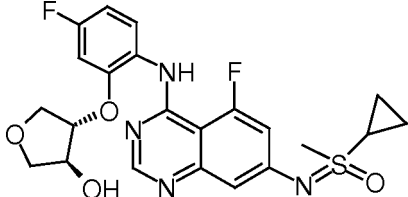
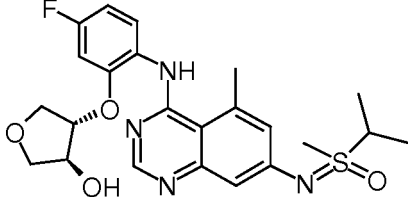
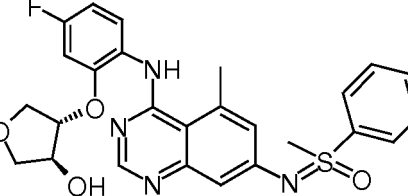
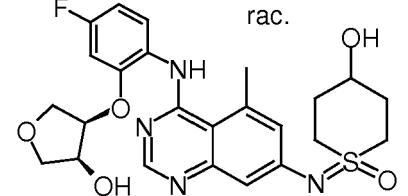
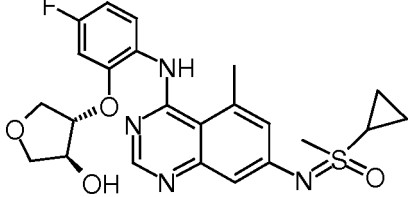
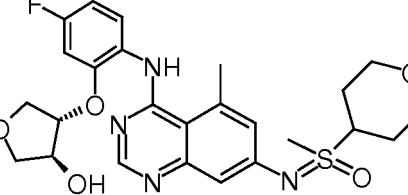
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.58	 rac.	II.1 IV.2C V.5	591	0,46 min HPLC-W	P2, 80 °C, 2 h
2.59		II.1A IV.2X V.1	524	1,02 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.60		II.1A IV.2X V.5	550	1,07 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.61		II.1A IV.2M V.5	486	1,06 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h
2.62		II.1A IV.2M V.1	460	0,85 min HPLC-F	P2, 80 °C, 3 h
2.63	 rac.	II.1A IV.2I V.1	475	1,21 min HPLC-D	P2, 80 °C, 4,5 h
2.64	 estereoquímica: nota al pie a	II.1A IV.2B nota al pie a	509	0,58 min HPLC-X	P2, 90°C, 3 h

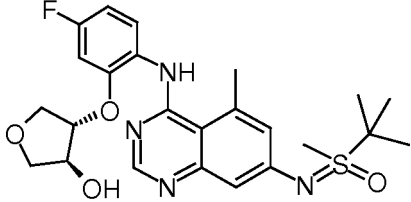
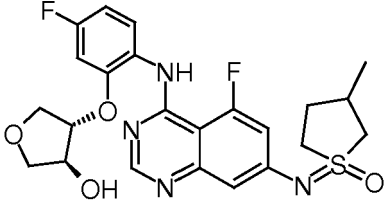
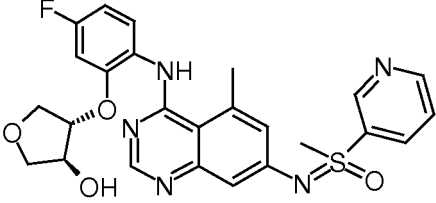
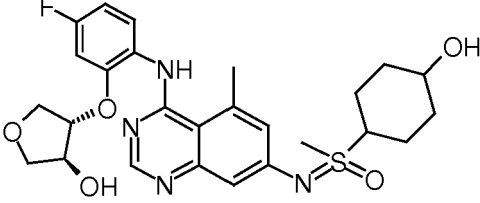
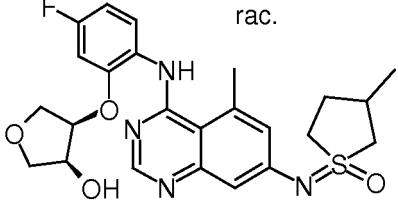
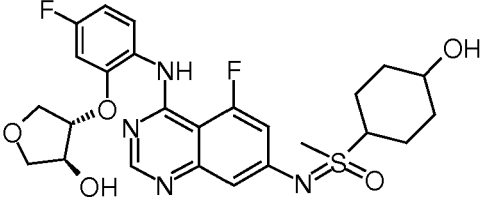
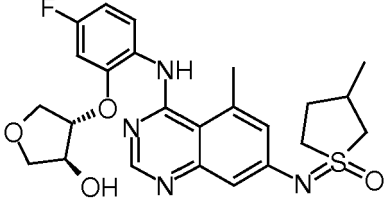
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.65	<p>rac.</p>	II.1A IV.2B V.10	517	0,54 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.66		II.1 IV.2 V.5	477	0,65 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.67	<p>rac.</p>	II.1A IV.2B V.4	459	0,51 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.68	<p>rac.</p>	II.1A IV.2B V.8	489	0,59 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.69		II.1 IV.2 V.11	514	0,65 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.70	<p>rac.</p>	II.1A IV.2B V.11	510	0,51 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.71	<p>rac.</p>	II.1A IV.2B V.3	475	0,54 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h

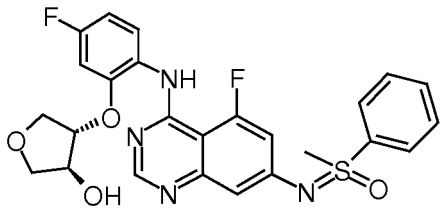
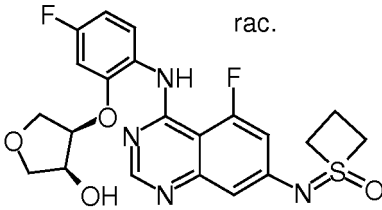
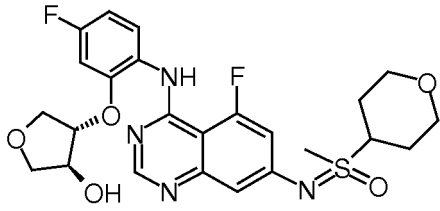
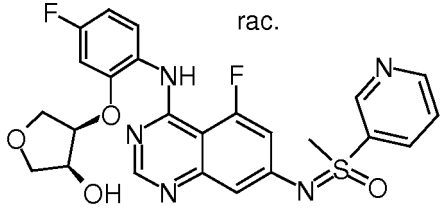
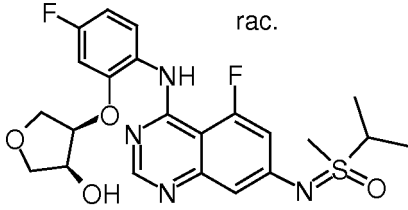
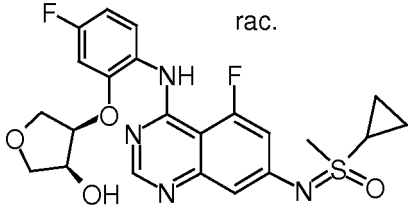
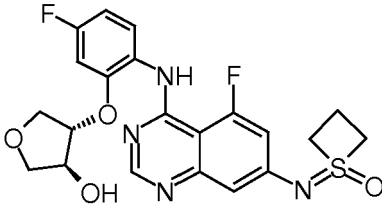
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.72	 <p style="text-align: center;">rac.</p>	II.1A IV.2B V.7	473	0,53 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.73		II.1 IV.2 V.7	477	0,52 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.74		II.1A IV.2 V.3	475	0,51 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.75		II.1A IV.2 V.9	509	0,50 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.76	 <p style="text-align: center;">rac.</p>	II.1A IV.2B V.12	503	0,47 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.77		II.1A IV.2 V.7	473	0,50 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.78		II.1A IV.2 V.10	517	0,50 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.79		II.1A IV.2 V.8	489	0,55 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.80		II.1 IV.2 V.13	491	0,51 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.81		II.1A IV.2 V.11	510	0,48 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.82		II.1A IV.2 V.12	503	0,46 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.83		II.1A IV.2B V.13	487	0,52 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.84		II.1 IV.2 V.12	507	0,46 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.85		II.1A IV.2 V.13	487	0,51 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h

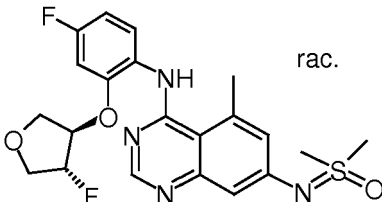
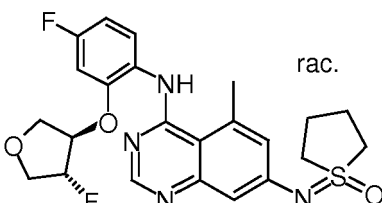
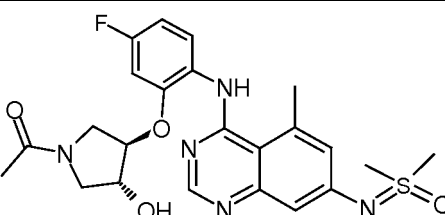
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.86		II.1 IV.2 V.9	513	0,73 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.87		II.1 IV.2B V.4	463	0,64 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.88		II.1 IV.2 V.10	521	0,66 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.89		II.1 IV.2B V.11	514	0,51 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.90		II.1 IV.2B V.3	479	0,68 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.91		II.1 IV.2B V.7	477	0,65 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.92		II.1 IV.2 V.4	463	0,64 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.93	<p>rac.</p>	II.1 IV.2B V.5	477	0,64 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.94	<p>rac.</p>	II.1 IV.2B V.12	507	0,60 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.95	<p>rac.</p>	II.1 IV.2B V.9	513	0,73 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.96	<p>rac.</p>	II.1 IV.2B V.13	491	0,51 min HPLC-X	P2, 90 °C, 3 h
2.97		II.1 IV.2 V.15	514	0,65 min HPLC-V	P2, 90 °C, 3 h
2.98	<p>rac.</p>	II.1A IV.2Z V.1	457	0,69 min HPLC-A	P2, 90 °C, 1 h
2.99	<p>rac.</p>	II.1A IV.2Y V.1	457	0,69 min HPLC-A	P2, 90 °C, 1 h

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
2.100	 rac.	II.1A IV.1F V.1	449	0,47 min HPLC-W	P2, 80 °C, 12 h
2.101	 rac.	II.1A IV.1F V.5	475	0,50 min HPLC-W	P2, 80 °C, 12 h
2.102		II.1A IV.20 V.1	488	0,65 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h

a: Ejemplo 2.64: se aplicó (S)-enantiómero de Producto intermedio V.9 (que está disponible en el mercado).
Estereoquímica: cis racémica en resto de THF; configuración (S) en el resto de sulfoximina.

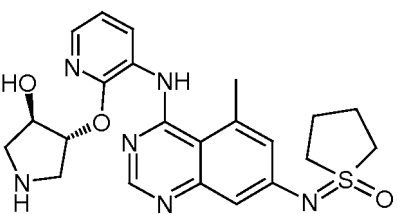
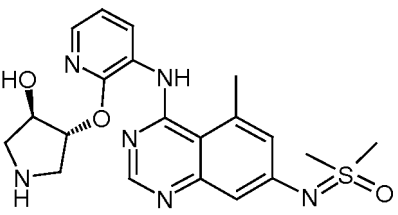
Procedimiento general 4 (P4) para los ejemplos mostrados en la Tabla 3:

El material de partida se disuelve en la mezcla de disolvente indicada y se agita a la temperatura dada durante una noche. La mezcla de reacción se concentra y, si es necesario, el producto en bruto se purifica por HPLC.

- 5 A fin de obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna N.º) mostrados en la Tabla 3, la correspondiente 7-bromo quinazolina (bromuro de arilo) se prepara según el P1 a partir de los respectivos Productos intermedios II y IV, seguido del acoplamiento según el P2 o P3 con la respectiva sulfoximina V, tal como se indica. Sin purificación cromatográfica previa, el producto en bruto a partir de P2 o P3 se desprotege después según el P4 que aplica la mezcla de disolvente AcOH/THF/agua de 3:1:1. Los detalles adicionales se dan en la columna comentario de síntesis.

10

Tabla 3:

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
3.1		II.1A IV.2R V.5	455	0,31 min HPLC-W	P2, 80 °C, 3 h; P4, 80 °C
3.2		II.1A IV.2R V.1	429	0,64 min HPLC-P	P2, 80 °C, 3 h; P4, 80 °C

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
3.3		II.1A IV.2Q V.5	455	0,31 min HPLC-W	P2, 80 °C, 3 h; P4, 80 °C
3.4		II.1A IV.2V V.1	446	0,66 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h; P4, 100 °C
3.5		II.1A IV.2V V.5	472	0,68 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h; P4, 100 °C
3.6		II.1A IV.2U V.5	427	0,69 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h; P4, 100 °C
3.7		II.1A IV.2U V.1	446	0,66 min HPLC-M	P2, 80 °C, 3 h; P4, 100 °C

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

Una mezcla del respectivo material de partida, paladio sobre carbón vegetal (10 %, 0,1 equivalentes en peso) y EtOH se agita en atmósfera de nitrógeno (aproximadamente 0,21 MPa de H₂) hasta que el análisis de HPLC indica un consumo completo del material de partida. Los materiales insolubles se retiran por filtración con succión, el material filtrado se evapora y el material residual se purifica por FC (DCM/MeOH/NH₄OH).

5

Tabla 4:

N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H+	HPLC T _r Procedimiento	Comentario de síntesis
4.1		2.14	460	0,92 min HPLC-F	

(continuación)

N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
4.2		2.15	486	0,96 min HPLC-F	
4.3		2.15	514	1,02 min HPLC-F	Obtenido como un subproducto en la síntesis de 4.2
4.4		2.16	469	0,92 min HPLC-F	
4.5		2.17	443	0,89 min HPLC-F	

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

Una mezcla del respectivo material de partida (1 eq.), el agente de alquilación (3 eq.), trietilamina (5 eq.) y ACN se agita a 120 °C durante 3 h (vial cerrado, calentamiento por microondas). Los materiales volátiles se evaporan, el material residual se recoge en DCM y se extrae con agua. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora. El material residual se purifica por RP-HPLC.

5

Tabla 5:

N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC Tr Procedimiento	Agente de alquilación
5.1		4.2	550	0,42 min HPLC-W	1,1-difluoro-2-yodoetano

(continuación)

N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Agente de alquilación
5.2		4.5	507	0,36 min HPLC-W	1,1-difluoro-2-yodoetano
5.3		4.5	489	0,32 min HPLC-W	1-bromo-2-fluoroetano
5.4		4.1	524	0,41 min HPLC-W	1,1-difluoro-2-yodoetano
5.5		4.4	533	0,38 min HPLC-W	1,1-difluoro-2-yodoetano

Procedimiento general 7 (P7) para los ejemplos mostrados en la Tabla 6:

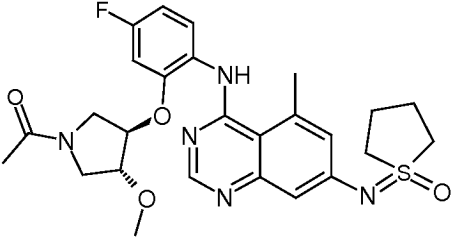
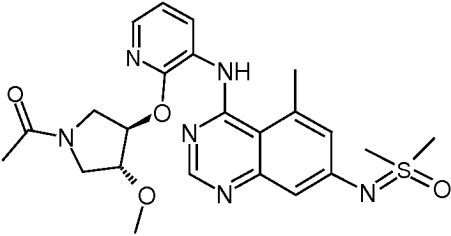
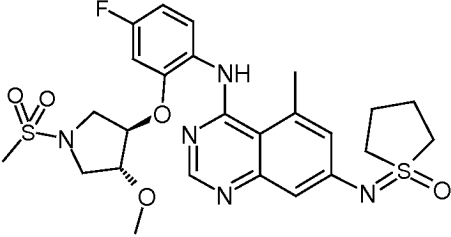
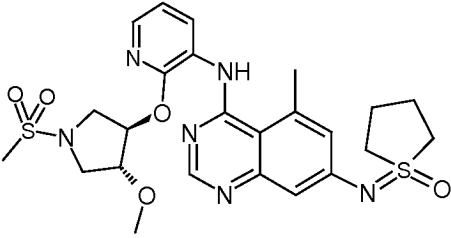
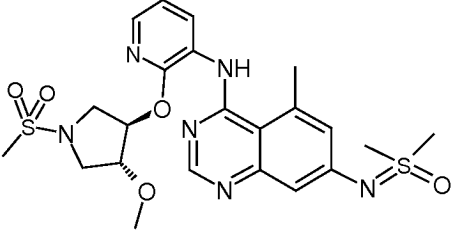
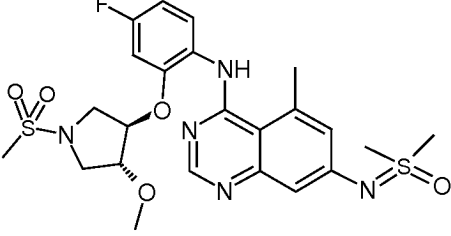
A una mezcla del respectivo material de partida (1 eq.), trietilamina (3 eq.) y DCM enfriado con un baño de hielo se añade el agente de acilación (1 eq.). La mezcla se agita a TA durante una noche. Los materiales volátiles se evaporan, el material residual se recoge en DCM y se extrae con agua. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora. El material residual se purifica por RP-HPLC.

5

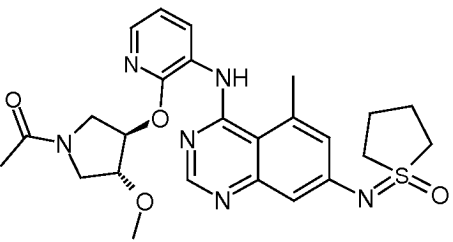
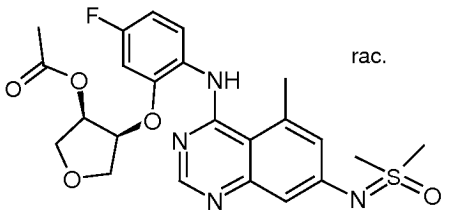
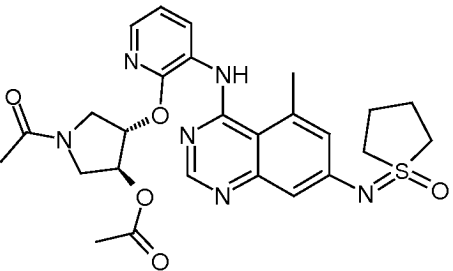
Tabla 6:

c	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC T _r Procedimiento	Agente de acilación
6.1		4.1	502	1,07 min HPLC-F	Cloruro de acetilo

(continuación)

N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Agente de alquilación
6.2		4.2	528	1,10 min HPLC-F	Cloruro de acetilo
6.3		4.5	485	0,40 min HPLC-F	Cloruro de acetilo
6.4		4.2	564	1,20 min HPLC-F	Cloruro de metanosulfonilo
6.5		4.4	547	0,44 min HPLC-F	Cloruro de metanosulfonilo
6.6		4.5	521	0,43 min HPLC-W	Cloruro de metanosulfonilo
6.7		4.1	538	1,14 min HPLC-F	Cloruro de metanosulfonilo

(continuación)

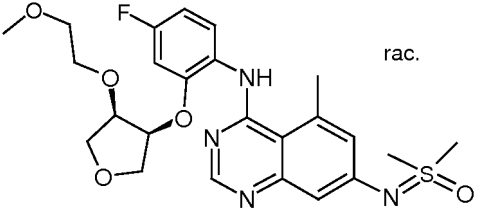
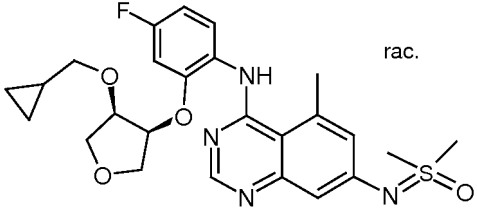
N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC Tr Procedimiento	Agente de alquilación
6.8		4.4	511	0,41 min HPLC-W	Cloruro de acetilo
6.9		2.7	489	0,47 min HPLC-W	Cloruro de acetilo
6.10		3.3	539	0,42 min HPLC-W	Cloruro de acetilo (2 eq.)

Procedimiento general 8 (P8) para los ejemplos mostrados en la Tabla 7:

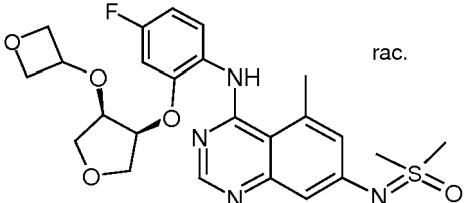
A una solución del respectivo material de partida (1 eq.) en DMF enfriada hasta 0 °C se añade hidruro de sodio (55 % en aceite mineral, 1,2 eq.). La mezcla se agita durante 30 min, después se añade el respectivo agente de alquilación (1 eq.). La mezcla se agita durante una noche sin enfriamiento adicional. Se añade agua y se extrae la mezcla con DCM. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora. El material residual se purifica por RP-HPLC o FC.

5

Tabla 7:

N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC T _r Procedimiento	Agente de alquilación
7.1		2.7	505	0,49 min HPLC-W	1-cloro-2-metoxietano
7.2		2.7	501	0,54 min HPLC-W	Clorometil-ciclopropano

(continuación)

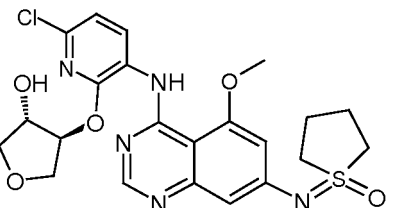
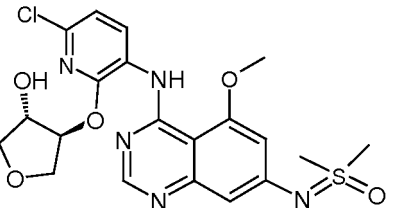
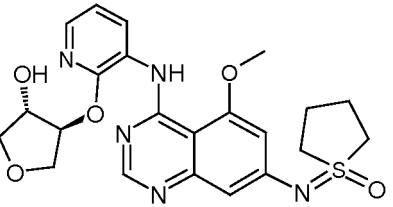
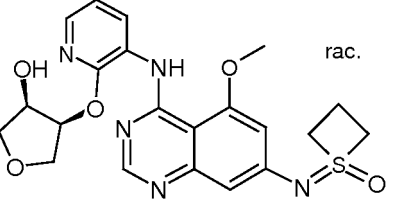
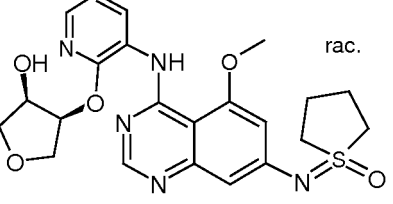
N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Agente de alquilación
7.3	 rac.	2.7	503	0,55 min HPLC-N	3-bromo-oxetano

Procedimiento general 9 (P9) para los ejemplos mostrados en la Tabla 8:

Una mezcla del respectivo material de partida (1,0 eq.), carbonato de cesio (1,2 eq.), metanol (40 equivalentes en peso) y dioxano se agita a 90 °C durante 2 h. Se añade agua. Se filtran y se secan los productos que precipitan. Como alternativa, se extrae la mezcla con DCM, la capa orgánica se separa, se seca y se evapora. El material residual se purifica por RP-HPLC o FC.

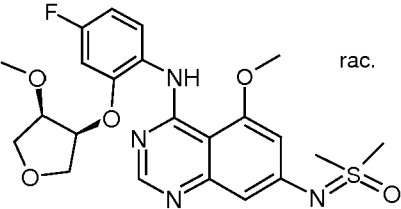
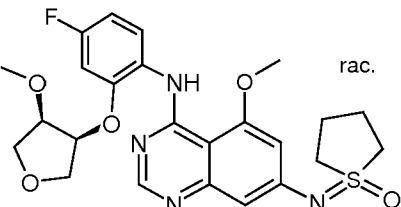
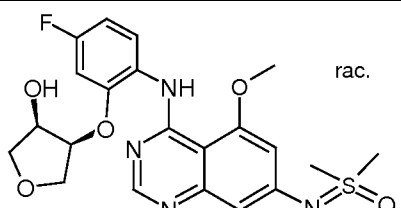
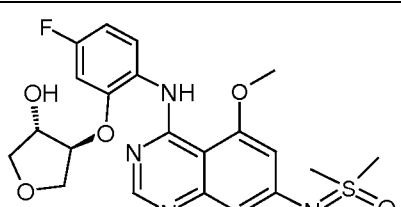
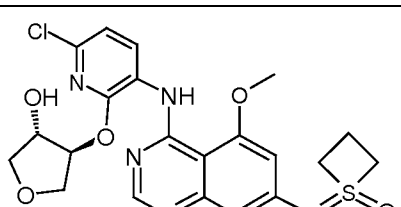
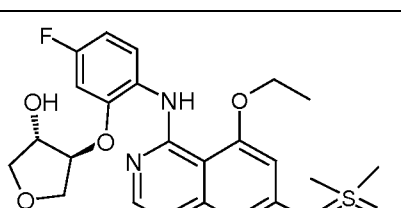
5

Tabla 8:

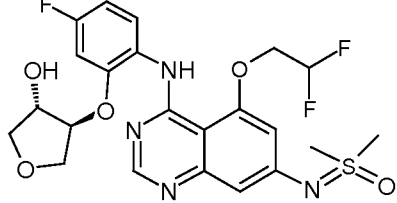
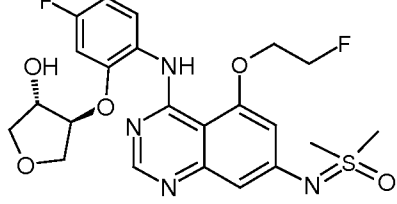
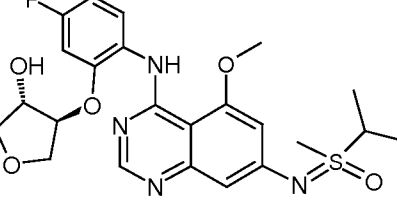
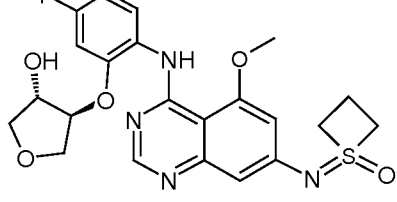
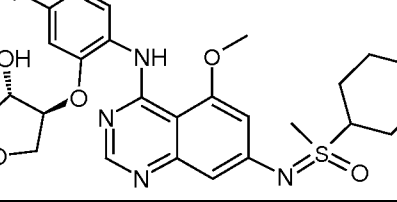
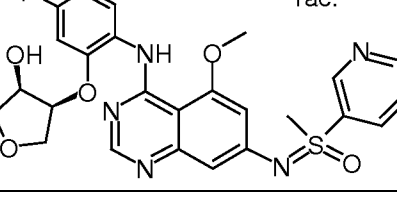
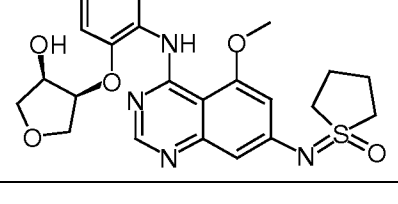
N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
8.1		1.20	506	1,15 min HPLC-F	
8.2		1.21	480	1,12 min HPLC-F	
8.3		2.44	472	1,05 min HPLC-F	
8.4	 rac.	2.33	458	0,39 min HPLC-W	
8.5	 rac.	2.30	472	0,41 min HPLC-W	

5 A fin de obtener los siguientes ejemplos mostrados en la Tabla 9 (número de ejemplo dado en la columna N.º), la correspondiente 5-fluoro-7-bromo quinazolina (bromuro de arilo) se prepara según el P1 a partir de los respectivos Productos intermedios II y IV, seguido de la introducción del grupo 5-alcoxi según el P9 (a menos que se indique de otro modo, el alcohol aplicado es metanol), finalmente, seguido de la introducción del resto sulfoximina según el P2 que aplica los respectivos Productos intermedios V, tal como se indica. Los detalles adicionales se dan en la columna comentario de síntesis.

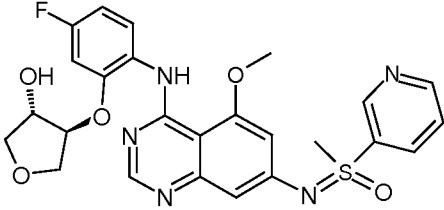
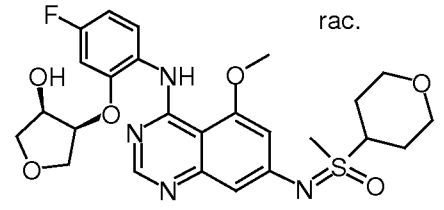
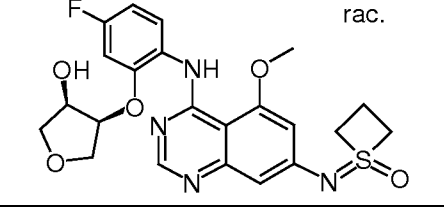
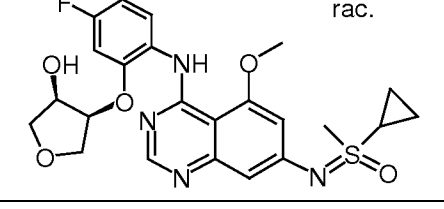
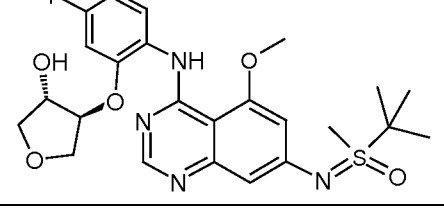
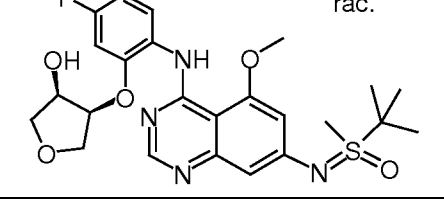
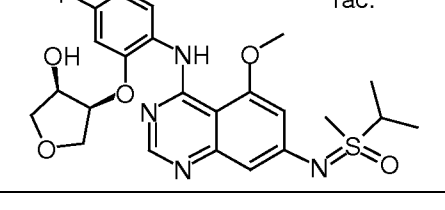
Tabla 9:

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC T, Procedimiento	Comentario de síntesis
9.1	 rac.	II.1 IV.2C V.1	477	0,45 min HPLC-W	
9.2	 rac.	II.1 IV.2C V.5	503	0,48 min HPLC-W	
9.3	 rac.	II.1 IV.2B V.1	463	0,59 min HPLC-V	
9.4		II.1 IV.2 V.1	463	0,59 min HPLC-V	
9.5		II.1 IV.1 V.4	492	0,49 min HPLC-W	
9.6	 rac.	II.1 IV.2 V.1	477	0,64 min HPLC-V	EtOH aplicado en el P9

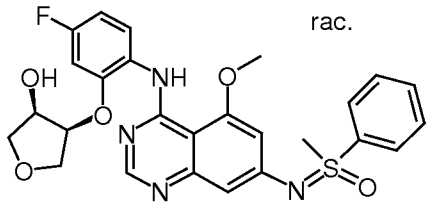
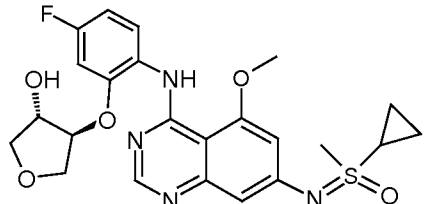
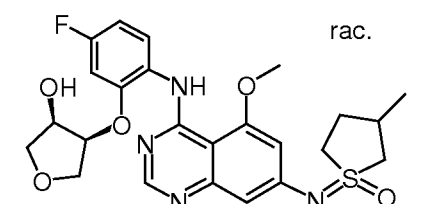
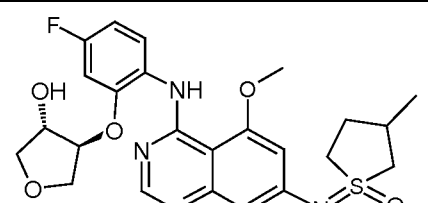
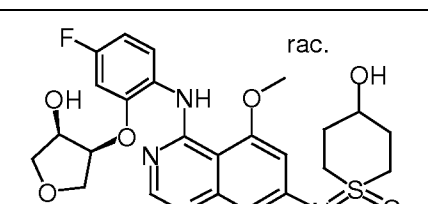
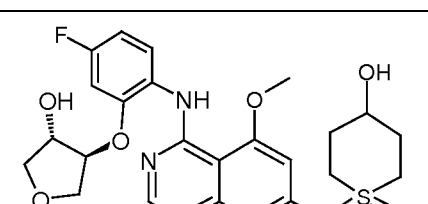
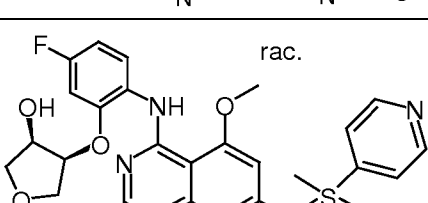
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
9.7		<p>II.1 IV.2</p> <p>V.1</p>	500	1,20 min HPLC-F	2,2-difluoro-etanol (20 eq.) aplicado en el P9
9.8		<p>II.1 IV.2</p> <p>V.1</p>	495	0,80 min HPLC-M	2-fluoro-etanol (20 eq.) aplicado en el P9
9.9		<p>II.1 IV.2</p> <p>V.3</p>	491	0,67 min HPLC-V	
9.10		<p>II.1 IV.2</p> <p>V.4</p>	475	0,63 min HPLC-V	
9.11		<p>II.1 IV.2</p> <p>V.10</p>	533	0,64 min HPLC-V	
9.12		<p>II.1 IV.2B</p> <p>V.11</p>	526	0,63 min HPLC-V	
9.13		<p>II.1 IV.2B</p> <p>V.5</p>	489	0,64 min HPLC-V	

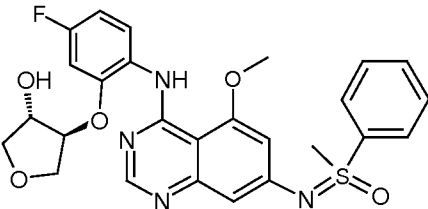
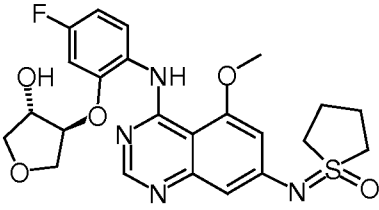
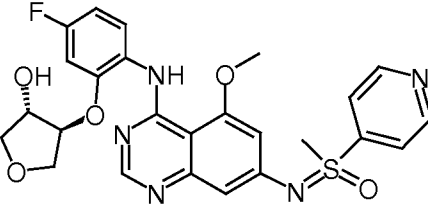
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
9.14		II.1 IV.2 V.11	526	0,64 min HPLC-V	
9.15		II.1 IV.2B V.10	533	0,64 min HPLC-V	
9.16		II.1 IV.2B V.4	475	0,62 min HPLC-V	
9.17		II.1 IV.2B V.7	489	0,64 min HPLC-V	
9.18		II.1 IV.2 V.8	505	0,72 min HPLC-V	
9.19		II.1 IV.2B V.8	505	0,71 min HPLC-V	
9.20		II.1 IV.2B V.3	491	0,66 min HPLC-V	

(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
9.21	 rac.	II.1 IV.2B V.9	525	0,71 min HPLC-V	
9.22		II.1 IV.2 V.7	489	0,65 min HPLC-V	
9.23	 rac.	II.1 IV.2B V.13	503	0,68 min HPLC-V	
9.24		II.1 IV.2 V.13	503	0,69 min HPLC-V	
9.25	 rac.	II.1 IV.2B V.12	519	0,59 min HPLC-V	
9.26		II.1 IV.2 V.12	519	0,59 min HPLC-V	
9.27	 rac.	II.1 IV.2B V.15	526	0,63 min HPLC-V	

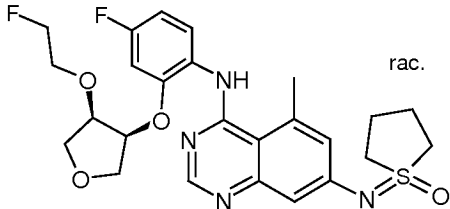
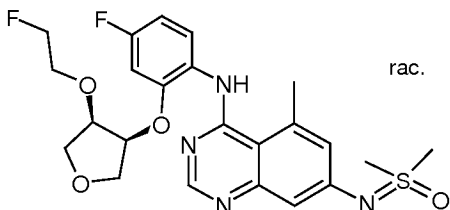
(continuación)

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
9.28		II.1 IV.2 V.9	525	0,71 min HPLC-V	
9.29		II.1 IV.2 V.5	489	0,64 min HPLC-V	
9.30		II.1 IV.2 V.15	526	0,64 min HPLC-V	

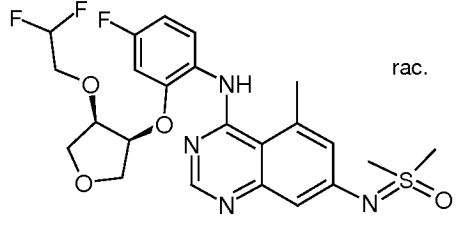
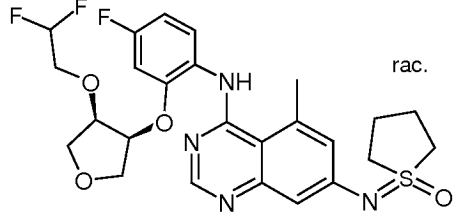
A fin de obtener los siguientes ejemplos mostrados en la Tabla 10 (número de ejemplo dado en la columna N.º), la correspondiente 7-bromo quinazolina (bromuro de arilo) se prepara según el P1 a partir de los respectivos Productos intermedios II y IV, seguido de la alquilación del grupo hidroxilo según el P8 con el agente de alquilación dado en la columna 'comentario de síntesis', finalmente, seguido de la introducción del resto sulfoximina según el P2 que aplica los respectivos Productos intermedios V, tal como se indica. Los detalles adicionales se dan en la columna comentario de síntesis.

5

Tabla 10:

N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
10.1		II.1A IV.2B V.5	519	1,21 min HPLC-F	1-bromo-2-fluoroetano aplicado en el P8
10.2		II.1A IV.2B V.1	493	1,15 min HPLC-F	1-bromo-2-fluoroetano aplicado en el P8

(continuación)

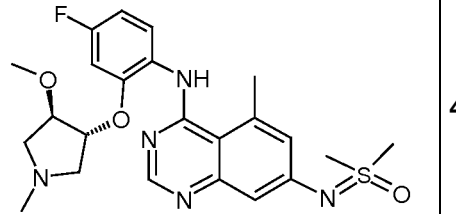
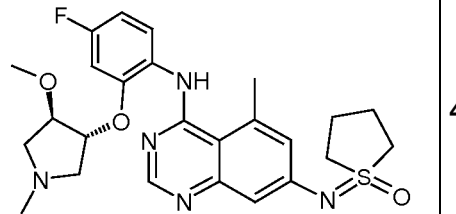
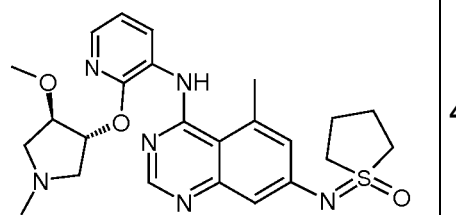
N.º	Estructura	Materiales de partida II, IV, V	IEN-EM m/z M+H+	HPLC T _r Procedimiento	Comentario de síntesis
10.3	 rac.	II.1A IV.2B V.1	511	0,47 min HPLC-W	1-bromo-2,2-difluoroetano aplicado en el P8
10.4	 rac.	II.1A IV.2B V.5	537	0,49 min HPLC-W	1-bromo-2,2-difluoroetano aplicado en el P8

Procedimiento general 10 (P10) para los ejemplos mostrados en la Tabla 11:

Una mezcla del material de partida de amina (1 eq.), formaldehído (37 % de solución ac.; 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 eq.) en tampón de THF/citrato de sodio de pH 5 (9:1) se agita a TA durante 1 h. Los materiales volátiles se evaporan, el material residual se recoge en DCM y se extrae con agua. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora. El material residual se purifica por FC (DCM / MeOH / NH₄OH).

5

Tabla 11:

N.º	Estructura	Material de partida de amina	IEN-EM m/z M+H+	HPLC T _r Procedimiento	Comentario de síntesis
11.1	 rac.	4.1	474	0,34 min HPLC-W	
11.2	 rac.	4.2	500	0,36 min HPLC-W	
11.3	 rac.	4.4	483	0,34 min HPLC-W	

(continuación)

N.º	Estructura	Material de partida de amina	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
11.4		4.5	457	0,88 min HPLC-F	

Los siguientes ejemplos mostrados en la Tabla 12 (número de ejemplo dado en la columna N.º) se preparan según el P4 a partir de los materiales de partida y en las condiciones indicadas.

Tabla 12:

N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	HPLC T _r Procedimiento	Mezcla de disolvente y condiciones
12.1		2.56	473	0,44 min HPLC-AA	HOAc/agua 1:1; 24 h; 80 °C
12.2		2.63	461	1,09 min HPLC-D	H ₂ SO ₄ /agua 1:9; durante una noche; TA

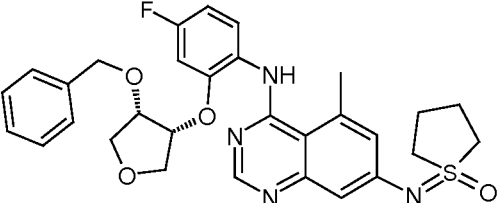
5 Procedimiento general 11 (P11) para los ejemplos mostrados en la Tabla 13:

Una mezcla del material de partida de fenol (1 eq.), el material de partida de alcohol (1,5 eq.), trifetilfosfina (3 eq.) y THF se agita a TA durante 10 min. Se añade azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3 eq.) y la mezcla se agita a TA durante una noche. Los materiales volátiles se evaporan y el material residual se purifica HPLC.

Tabla 13:

N.º	Estructura	Materiales de partida de fenol y de alcohol	IEN-EM m/z M+H+	HPLC T _r Procedimiento	Comentario de síntesis
13.1		VI.1 VII.5	473	1,22 min HPLC-D	
13.2		VI.1 II.1	461	0,76 min HPLC-J	El dioxano es disolvente

(continuación)

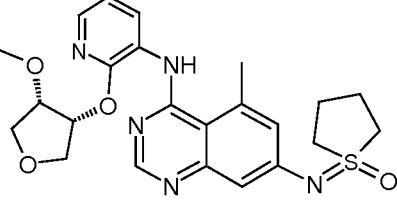
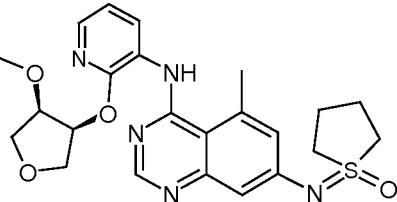
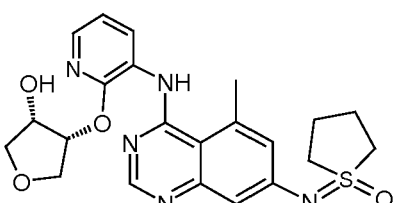
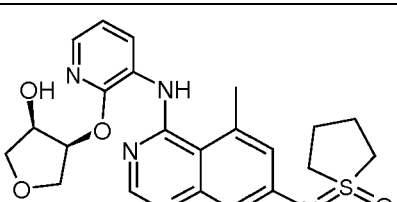
N.º	Estructura	Materiales de partida de fenol y de alcohol	IEN-EM m/z M+H+	HPLC Tr Procedimiento	Comentario de síntesis
13.3		VI.2 II.11	563	0,57 min HPLC-F	Se aplicó azodicarboxilato de diisopropilo; la n-metilpirrolidona es disolvente

Procedimiento general 12 (P12) para los ejemplos mostrados en la Tabla 14:

El material de partida racémico se separa por HPLC quiral en enantiómeros puros. La configuración absoluta no se determina, pero se asigna de manera arbitraria. Todas las separaciones por HPLC quiral se realizan a 40 °C con una contrapresión de 15 MPa.

5

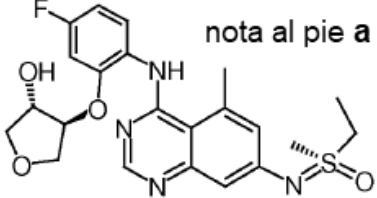
Tabla 14:

N.º	Estructura	Material de partida racémico	IEN-EM m/z M+H ⁺	Condiciones de HPLC quiral
14.1		2.2	470	Columna: CHIRALPAK®AD-H, 5 µM (Daicel); 10 x 250 mm; eluyente: CO ₂ + 25 % de EtOH + 2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en primer lugar
14.2		2.2	470	Columna: CHIRALPAK®AD-H, 5 µM (Daicel); 10 x 250 mm; eluyente: CO ₂ + 25 % de EtOH + 2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en segundo lugar
14.3		2.3	456	Columna: CHIRALPAK®AD-H, 5 µM (Daicel); 10 x 250 mm; eluyente: CO ₂ + 30 % de EtOH + 2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en primer lugar
14.4		2.3	456	Columna: CHIRALPAK®AD-H, 5 µM (Daicel); 10 x 250 mm; eluyente: CO ₂ + 30 % de EtOH + 2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en segundo lugar

(continuación)

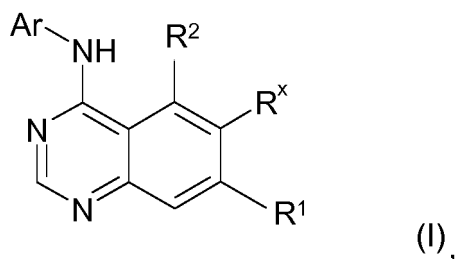
N.º	Estructura	Material de partida racémico	IEN-EM m/z M+H+	Condiciones de HPLC quiral
14.5		2.8	473	Columna: CHIRALPAK®IA, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 50 % de EtOH + 0,2 % de NH ₄ OH; eluyendo el enantiómero en primer lugar
14.6		2.8	473	Columna: CHIRALPAK®IA, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 50 % de EtOH + 0,2 % de NH ₄ OH; eluyendo el enantiómero en segundo lugar
14.7		2.9	461	Columna: CHIRALCEL®OJ-H, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 25 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en primer lugar
14.8		2.9	461	Columna: CHIRALCEL®OJ-H, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 25 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en segundo lugar
14.9		1.5	493	Columna: CHIRALPAK®IC, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 40 % de EtOH + 0,2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en primer lugar
14.10		1.5	493	Columna: CHIRALPAK®IC, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 40 % de EtOH + 0,2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en segundo lugar
14.11		2.37	461	Columna: CHIRALPAK®IA, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 40 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en primer lugar

(continuación)

N.º	Estructura	Material de partida racémico	IEN-EM m/z M+H+	Condiciones de HPLC quiral
14.12	 <p>nota al pie a</p>	2.37	461	Columna: CHIRALPAK®IA, 5 µM (Daicel); 250 x 4,6 mm; eluyente: CO ₂ + 40 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina; eluyendo el enantiómero en segundo lugar
a: estereoquímica absoluta en un resto THF, tal como se ha indicado; estereoquímica absoluta en el resto sulfoximina asignada de manera arbitraria				

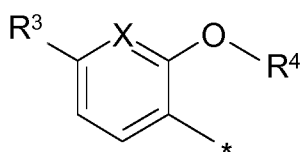
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula

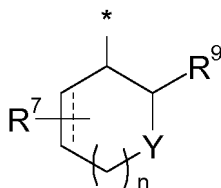


en la que

5 Ar es



en la que X es CH o N;
R³ es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH₂; y
R⁴ es



10

en la que

---- es un enlace sencillo o doble;

n es 0 o 1;

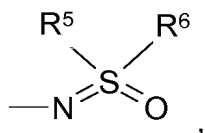
Y es O o NR^{N1};

15 R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₃-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)₁₋₃-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetanio y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄; y

20 R⁹ es H o R⁹ junto con R⁷ forman -CH₂- o -(CH₂)₂;
en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} y R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más de F u-O-(alquilo C₁₋₃);

R¹ es



en la que

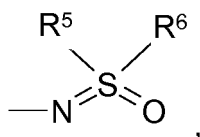
25 R⁵ se selecciona entre un grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en el que cada grupo alquilo de R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más de F o con un -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, -O-heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo o fenilo; y

30 R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más de 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 elementos que, además del átomo de azufre, puede contener un

heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^{N2},
 en el que R^{N2} 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, alquilo C₁₋₃ o -O-(alquilo C₁₋₃); y

R² se selecciona entre un grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅ y -O-(alquilo C₁₋₃), en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de F; y
 R^x es H o halógeno; y
 en el que, si no se especifica de otro modo, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores es lineal o
 ramificado y puede estar sustituido con uno a tres de F;
 o un estereoisómero o sal del mismo.

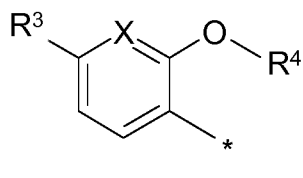
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:



en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo y
 fenilo,
 en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F o con uno de -O-CH₃ o fenilo; y
 R⁶ es alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de F;
 o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4, 5 o 6
 elementos, que está opcionalmente sustituido con OH o CH₃
 o una sal del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R² se selecciona entre un grupo que consiste en F, Cl, Br,
 CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-(alquilo C₁₋₂), en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres
 de F; y
 Rx es H;
 o una sal del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Ar se selecciona entre un grupo que
 consiste en:



en el que X es CH o N;
 R³ es H, F o Cl; y
 R⁴ es como se define en la reivindicación 1,
 o una sal del mismo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ se selecciona entre un grupo que
 consiste en:



en la que

--- es un enlace sencillo o doble;

n es 0 o 1;

Y es O o NR^{N1};

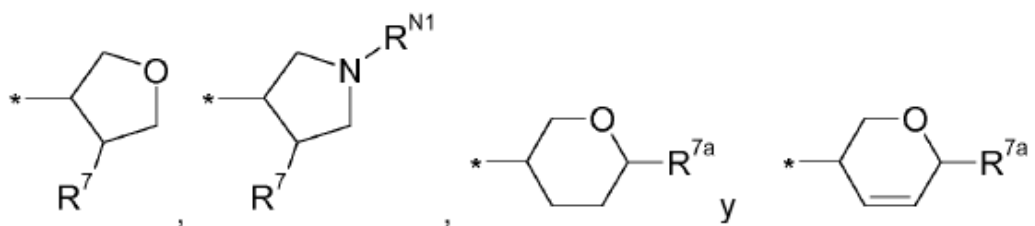
R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₃-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃; y

5 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)₁₋₃-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetanio y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄;

en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1} y R⁷ está opcionalmente sustituido con uno o más de F o -O-(alquilo C₁₋₃),

o una sal del mismo.

10 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:



en las que

15 R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃; y

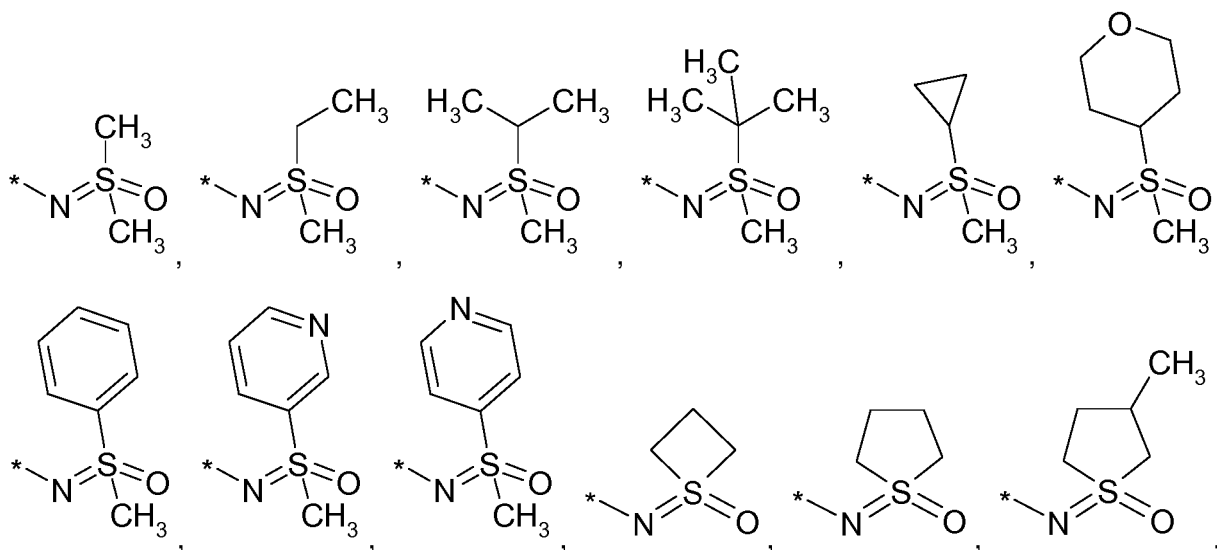
R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetanio y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄; y

R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en OH y -O-(alquilo C₁₋₃),

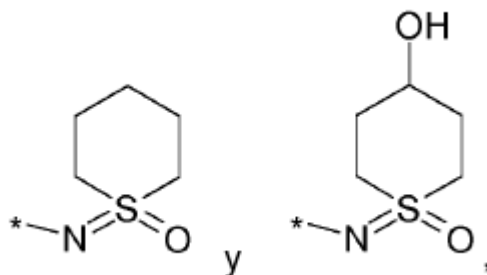
20 en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1}, R⁷ y R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más de F o uno de -O-(alquilo C₁₋₃),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:

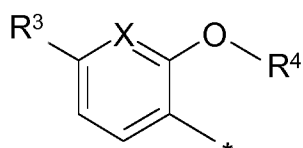


25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es

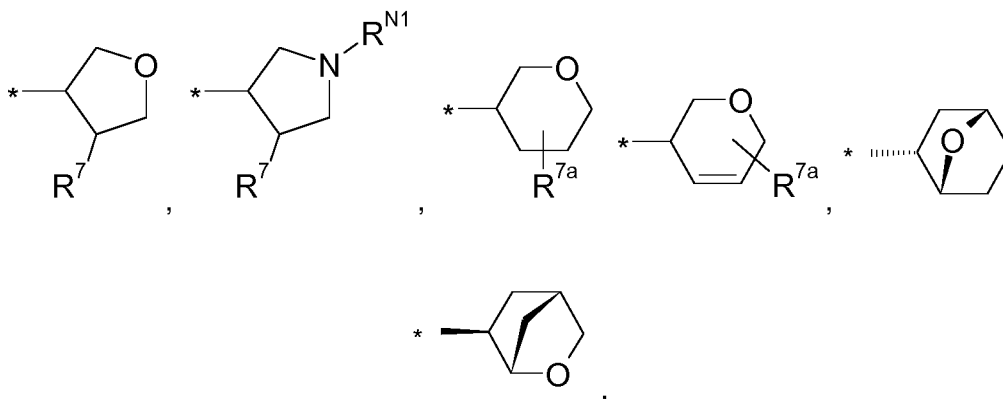


5

en la que X es CH o N;

R³ es H, F o Cl; y

R⁴ se selecciona entre un grupo que consiste en:



10

y

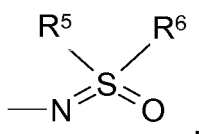
en las que

R^{N1} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-(CH₂)-fenilo y -SO₂-alquilo C₁₋₃; y

15 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en F, CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-(CH₂)-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-fenilo, -O-oxetanilo y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄; y R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en OH y -O-(alquilo C₁₋₃),

en el que cada grupo alquilo mencionado en la definición de R^{N1}, R⁷ y R^{7a} está opcionalmente sustituido con uno o más de F o uno de -O-(alquilo C₁₋₃);

20 R¹ es



en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo y fenilo,

25 en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F o con uno de -O-CH₃ o fenilo; y R⁶ es alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de F;

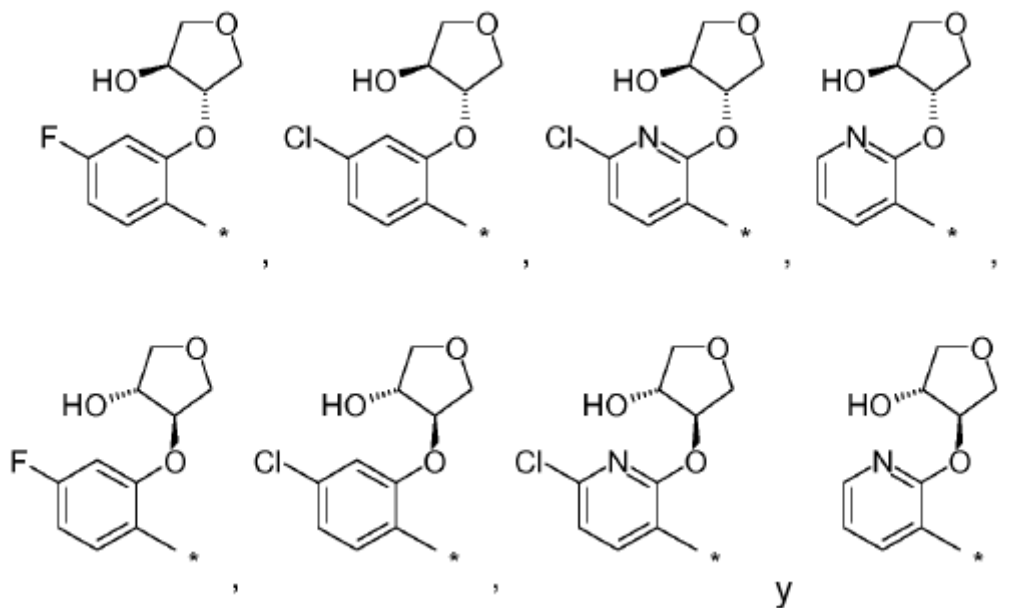
o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4, 5

o 6 elementos, que está opcionalmente sustituido con OH o CH₃;

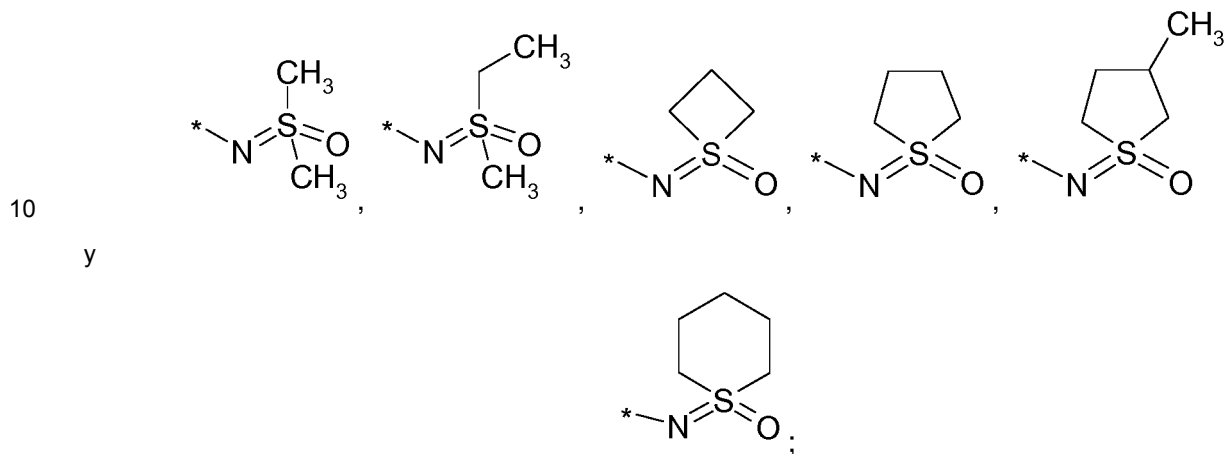
R² se selecciona entre un grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-(alquilo C₁₋₂), en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres de F; y R^x es H o F;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar se selecciona entre un grupo que consiste en:



R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:



10

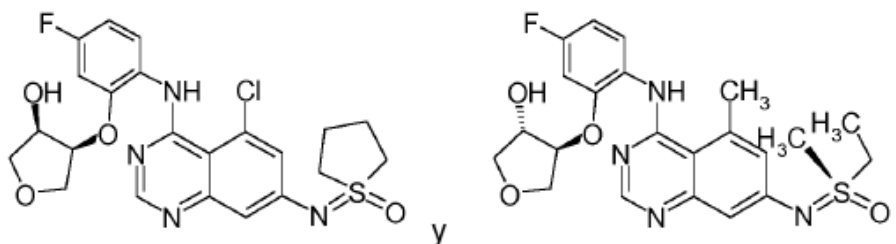
y

15

R² se selecciona entre un grupo que consiste en F, Cl, CH₃ y -O-CH₃; y R^x es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende, además, un agente terapéutico adicional.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona entre un agente antidiabético, un agente reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensor, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de plaquetas, un agente antineoplásico o un agente antiobesidad.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
16. Compuesto, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 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.
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 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.
18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o la terapia de la diabetes.
19. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que el uso comprende la administración conjunta o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.