

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 474**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2017 PCT/IB2017/051962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017 WO17175156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2017 E 17716313 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3440072**

54 Título: **Amidas heterocíclicas útiles como moduladores de proteínas**

30 Prioridad:

07.04.2016 US 201662319355 P

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

02.09.2020

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LTD (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CHARNLEY, ADAM KENNETH;
DARCY, MICHAEL G.;
DODSON, JASON W.;
HUGHES, TERRY V.;
LI, YUE;
LIAN, YIQIAN;
NEVINS, NEYSA y
RAMANJULU, JOSHI M.**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 781 474 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

Amidas heterocíclicas útiles como moduladores de proteínas

Campo de la invención

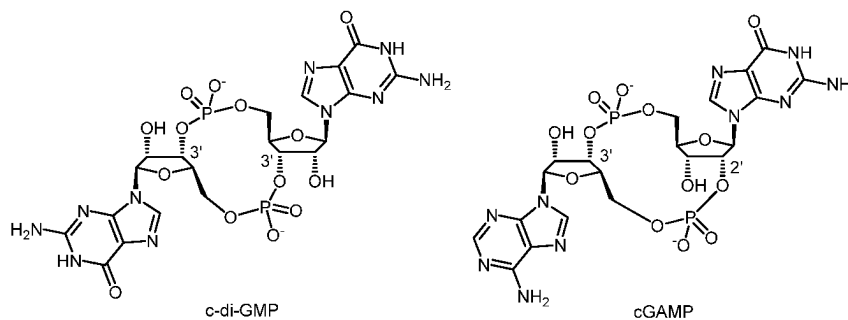
5 La presente invención se refiere a amidas heterocíclicas que son útiles como moduladores de la proteína transmembrana 173 ((TMEM173), que también se conoce como STING (forma siglada de *Stimulator of Interferon Genes*: estimulador de genes de interferón)) y a procedimientos de fabricación y de uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Los vertebrados están constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmunitarios para eliminar los patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas; la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. El sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa, iniciada por los receptores de reconocimiento de patrones (los PRR, forma siglada de *Pattern Recognition Receptor*), los cuales detectan ligandos de los patógenos y patrones moleculares asociados a daño (Takeuchi O. y col., *Cell*, 2010: 140, 805-820,). Se ha identificado un número creciente de estos receptores, entre ellos los receptores de tipo Toll (los TLR), los receptores de lectina de tipo C, los receptores de tipo gen inducible por ácido retinoico I (RIG-I) y los receptores de tipo NOD (los NLR), y también los sensores de ADN bicatenario. La activación de los PRR conduce a la regulación al alza de genes implicados en la respuesta inflamatoria, entre ellos los interferones de tipo 1, las citocinas proinflamatorias y quimiocinas que suprimen la replicación de patógenos y facilitan la inmunidad adaptativa.

20 La proteína adaptadora STING (estimulador de genes de interferón), también conocida como TMEM 173, MPYS, MITA y ERIS, ha sido identificada como una molécula de señalización central en la respuesta inmunitaria innata a ácidos nucleicos citosólicos (Ishikawa H y Barber G N, *Nature*, 2008: 455, 674-678; documento WO2013/1666000). La activación de STING da como resultado una regulación al alza de las rutas de IRF3 y NFκB, que conducen a la inducción de interferón-β y otras citocinas. STING es crítica para las respuestas al ADN citosólico procedente de patógenos o del hospedador, y de ácidos nucleicos inusuales llamados dinucleótidos cíclicos (los CDN, forma siglada de *cyclic dinucleotides*)

25 Los CDN se identificaron primero como mensajeros secundarios bacterianos responsables de controlar numerosas respuestas en la célula procariontes. Los CDN bacterianos, tales como c-di-GMP, son moléculas simétricas caracterizadas por dos enlaces fosfodiéster 3',5'.



30 La activación directa de STING por los CDN bacterianos se ha confirmado recientemente mediante cristalografía de rayos X (Burdette D L y Vance R E, *Nature Immunology*, 2013: 14, 19-26). En consecuencia, los CDN bacterianos y sus análogos han atraído el interés como posibles adyuvantes de vacuna (Libanova R. y col., *Microbial Biotechnology* 2012: 5, 168-176; WO2007/054279, documento WO2005/087238).

35 Más recientemente, se ha dilucidado la respuesta al ADN citosólico y se ha demostrado que implica la generación, mediante una enzima llamada GMP-AMP cíclico sintasa (cGAS, anteriormente conocida como C6orf150 o MB21D1), de una nueva molécula de señalización de CDN de mamífero identificada como cGAMP, que luego activa a STING. A diferencia de los CDN bacterianos, cGAMP es una molécula asimétrica caracterizada por sus enlaces fosfodiéster mixtos 2',5' y 3',5'. (Gao P y col., *Cell*, 2013: 153, 1094-1107). También se ha demostrado la interacción de cGAMP (II) con STING mediante cristalografía de rayos X (Cai X y col., *Molecular Cell*, 2014: 54, 289-296).

40 El interferón se describió por primera vez como una sustancia que podría proteger a las células frente a las infecciones víricas (Isaacs y Lindemann, *J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci.* 1957: 147, 258-267). En el ser humano, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes del cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFNα) y una isoforma de interferón beta (IFNβ). El IFNα recombinante fue el primer tratamiento biológico aprobado y se ha convertido en una terapia importante en las infecciones víricas y en el cáncer. Además de la actividad antivírica directa en las células, se sabe que los interferones son potentes moduladores de la respuesta inmunitaria, actuando sobre las células del sistema inmunitario.

La administración de un compuesto de molécula pequeña que pueda modular la respuesta inmunitaria innata, incluida la activación o inhibición de la producción de interferón de tipo I y de otras citocinas, podría convertirse en una estrategia importante para el tratamiento o la prevención de enfermedades humanas, incluidas las infecciones víricas y las enfermedades autoinmunitarias. Este tipo de estrategia inmunomoduladora tiene el potencial de identificar compuestos que pueden ser útiles no solo en las enfermedades infecciosas, sino también en el cáncer (Zitvogel, L., y col., *Nature Reviews Immunology*, 2015(7), p405-414), enfermedades alérgicas (Moisan J. y col., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995), enfermedades neurodegenerativas tales la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple (Lemos, H. y col., *J. Immunol.*, 2014: 192(12), 5571-8; Cirulli, E y col., *Science*, 2015: 347(6229), 1436-41; Freischmidt, A., y col., *Nat. Neurosci.*, 18(5), 631-6), otras afecciones inflamatorias tales como la enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118(2): 229-41) y como adyuvantes de vacuna (Persing y col. *Trends Microbiol.* 2002: 10(10 Supl.), S32-7 y Dubensky y col., *Therapeutic Advances in Vaccines*, publicado en línea el 5 de septiembre de 2013).

STING es esencial para la defensa antimicrobiana del hospedador, incluida la protección contra una diversidad de virus de ADN y ARN y de bacterias (revisado en Barber y col. *Nat. Rev. Immunol.* 2015: 15(2): 87-103, Ma y Damania, *Cell Host & Microbe*, 2016: 19(2) 150-158). *Herpesviridae*, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*, *Papillomaviridae*, *Adenoviridae*, *Hepadnaviridae*, *Orto-* y *Paramyxoviridae*, y *Rhabdoviridae* han desarrollado mecanismos para inhibir la producción de interferón de tipo I mediada por STING y evadir el control inmunitario del hospedador (Holm y col., *Nat Comm.* 2016: 7:10680; Ma y col, *PNAS* 2015: 112(31) E4306-E4315; Wu y col., *Cell Host Microbe* 2015: 18(3) 333-44; Liu y col., *J Virol* 2016: 90(20) 9406-19; Chen y col., *Protein Cell* 2014: 5(5) 369-81; Lau y col, *Science* 2013: 350(6260) 568-71; Ding y col, *J Hepatol* 2013: 59(1) 52-8; Nitta y col, *Hepatology* 2013 57(1) 46-58; Sun y col., *PloS One* 2012: 7(2) e30802; Aguirre y col., *PloS Pathog* 2012: 8(10) e1002934; Ishikawa y col., *Nature* 2009: 461(7265) 788-92). Por tanto, la activación de STING por pequeñas moléculas podría ser beneficiosa para el tratamiento de estas enfermedades infecciosas.

Por el contrario, el aumento y la producción prolongada de IFN de tipo I se asocian con una diversidad de infecciones crónicas, incluyendo *Mycobacteria* (Collins y col., *Cell Host Microbe* 2015: 17(6) 820-8); Wassermann y col., *Cell Host Microbe* 2015: 17(6) 799-810; Watson y col., *Cell Host Microbe* 2015: 17(6) 811-9), *Franciscella* (Storek y col., *J Immunol.* 2015: 194(7) 3236-45; Jin y col., *J Immunol.* 2011: 187(5) 2595-601), *Chlamydia* (Prantner y col., *J Immunol* 2010: 184(5) 2551-60.; *Plasmodium* (Sharma y col., *Immunity* 2011: 35(2) 194-207. and HIV (Herzner y col., *Nat Immunol* 2015(10) 1025-33; Gao y col., *Science* 2013: 341(6148) 903-6. De forma similar, la producción excesiva de interferón de tipo I se encuentra entre pacientes con formas complejas de enfermedad autoinmunitaria. La evidencia genética en seres humanos y el respaldo de estudios en modelos animales respaldan la hipótesis de que la inhibición de STING da como resultado una reducción del interferón de tipo I que impulsa la enfermedad autoinmunitaria (Crow YJ, y col., *Nat. Genet.* 2006; 38(8) 38917-920, Stetson DB, y col., *Cell* 2008; 134 587-598). Por lo tanto, los inhibidores de STING proporcionan un tratamiento para pacientes con interferón de tipo I crónico y la producción de citocinas proinflamatorias asociadas con infecciones o enfermedades autoinmunitarias complejas. Las enfermedades alérgicas están asociadas con una respuesta inmunitaria sesgada por Th2 a alérgenos. Las respuestas Th2 se asocian a niveles elevados de IgE, que, a través de sus efectos sobre los mastocitos, estimula una hipersensibilidad a los alérgenos, dando como resultado los síntomas observados, por ejemplo, en la rinitis alérgica y el asma. En individuos sanos, la respuesta inmunitaria a los alérgenos es más equilibrada, con una respuesta mixta Th2/Th1 y de linfocitos T reguladores. Se ha demostrado que la inducción de interferones de tipo 1 da como resultado una reducción de las citocinas de tipo Th2 en el entorno local y estimula respuestas Th1/Treg. En este contexto, la inducción de interferones de tipo 1 mediante, por ejemplo, la activación de STING puede ofrecer beneficios en el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como el asma y la rinitis alérgica (Huber J.P. y col. *J Immuno*/2010: 185, 813-817).

Se ha demostrado que los compuestos que se unen a STING y actúan como agonistas inducen interferones de tipo 1 y otras citocinas en la incubación con CMSP humanas. Los compuestos que inducen interferones humanos pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, la rinitis alérgica y el asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas, de enfermedad neurodegenerativa, de síndromes precancerosos y cáncer, y también pueden ser útiles como composición inmunogénica o adyuvantes de vacuna. Los compuestos que se unen a STING pueden actuar como antagonistas y podrían ser útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades autoinmunitarias. Se prevé que dirigirse a STING con agentes de activación o inhibidores puede ser un enfoque prometedor para el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la modulación de la ruta del IFN de tipo 1 es beneficiosa, incluyendo enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer, síndromes precancerosos y como composiciones inmunogénicas o adyuvante de vacunas.

Los cánceres de piel y diversas infecciones víricas de la piel implican un entorno inmunitario privilegiado, y un enfoque terapéutico tópico puede ser la activación de una respuesta inmunitaria local en las lesiones. Los agonistas de STING pueden utilizarse para tratar verrugas víricas, cánceres de piel superficiales y queratosis actínicas premalignas. Mediante un doble mecanismo de acción, la activación de STING (por ejemplo, mediante el suministro por parches de microagujas o la formulación tópica) puede utilizarse para controlar el PVH directamente a través de la producción de interferón de tipo I antivírico e indirectamente potenciando la respuesta inmunitaria adaptativa corriente abajo de la activación inmunitaria innata. El agonista STING puede activar la respuesta inmunitaria innata en la lesión e impulsar la respuesta de linfocitos T anti-PVH.

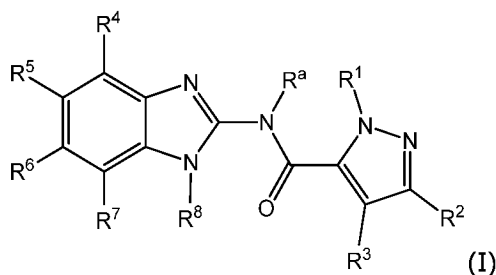
La evidencia reciente ha indicado que la activación espontánea de la ruta de STING dentro de células dendríticas residentes en tumores conduce a la producción de IFN de tipo I y a respuestas inmunitarias adaptativas contra tumores. Adicionalmente, la activación de esta ruta en las células presentadoras de antígeno (las APC, forma siglada de *antigen presenting cells*) dentro del microentorno tumoral impulsa la posterior sensibilización de linfocitos T frente a antígenos asociados a tumor. Corrales y Gajewski, Clin Cancer Res; 21(21); 4774-9, 2015.

Solicitudes de Patente Internacional WO2014/093936, WO2014/189805, WO2013/185052, U.S.2014/0341976, WO 2015/077354, el documento WO 2015/185565 y el documento GB 1501462.4 desvelan determinados dinucleótidos cíclicos y su uso para inducir una respuesta inmunitaria mediante la activación de STING.

Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de STING y, por consiguiente, puede proporcionar un impacto terapéutico beneficioso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o afecciones en los que la modulación de STING (estimulador de genes de interferón) es beneficiosa, por ejemplo, para inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer, síndromes precancerosos, y como adyuvante de vacuna.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en la que:

R^a es H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄ o alquino C₁-C₄;

R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en la que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d;

R² es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆ o ciclopropilo;

R³ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

cada uno de R⁴ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆), hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido,

en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -CN, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂,

-OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxil-(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxil-(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d y en el que dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxil-(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxil-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;

uno de R⁵ y R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre H, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄- o alqueno C₁-C₄- o

R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁴ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o

R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁶ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o

R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁵ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o

R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁷ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros,

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆), alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido,

alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno,

nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c, cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄,

halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en el que el resto cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido de dicho cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;

cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

cada R^e es independientemente H,

alquilo C₁-C₄, -CO(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),

en el que el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;

cada R^f es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

cada uno de R^g y R^h es independientemente H o alquilo C₁-C₄ o R^g y R^h, tomados junto con el átomo a átomos a través de los cuales están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros;

Rⁱ es H, alquilo C₁-C₄ o hidroxilo(alquilo C₁-C₄)- y

R^j es H o alquilo C₁-C₄

o un tautómero del mismo

o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Debe entenderse que las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos cubre los compuestos de fórmula (I) en forma de la base libres o en forma de sales de los mismos, por ejemplo, en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de la base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos. En una realización más, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), o sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, son moduladores de STING. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención proporciona específicamente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, de forma específica, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el agonismo o el antagonismo de STING. La invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

Además, se desvela un procedimiento para modular STING, procedimiento que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente (un ser humano u otro mamífero, particularmente, un ser humano) que lo necesite. Dichas enfermedades o trastornos mediados por STING incluyen inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y síndromes precancerosos. Además, Los moduladores de STING pueden ser útiles como composición inmunogénica o adyuvantes de vacuna.

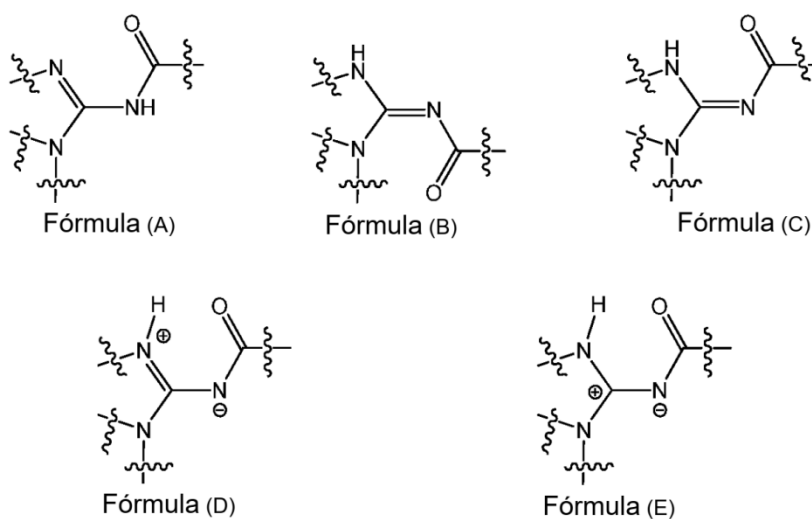
La presente invención se dirige además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, en que la composición comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de fórmula (I) proporcionados a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir de manera particular cada especie de compuesto desvelada en el presente documento, de manera individual, así como grupos de una o más especies de compuestos. El ámbito de la presente invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupo y grupo sustituyente. Los compuestos de la invención son solamente aquellos que se contempla que son "químicamente estables" según apreciarán los expertos en la técnica.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente invención pueden existir en otras formas tautoméricas (incluyendo formas zwitteriónicas) o formas isoméricas. Se pretende que todas las formas tautoméricas (incluyendo las formas zwitteriónicas) y formas isoméricas de fórmulas y compuestos descritos en el presente documento estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Los expertos en la técnica apreciarán también que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas incluyendo, pero sin limitación, la fórmula (A), la fórmula (B) y/o la fórmula (C) o formas zwitteriónicas incluyendo, pero sin limitación, la fórmula (D) o la fórmula (E):



Los nombres químicos proporcionados para los compuestos intermedios y/o los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento se pueden referir a cualquiera de las representaciones tautoméricas de dichos compuestos (en algunos casos, dichos nombres se proporcionan con el experimento). Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado (un compuesto intermedio o un compuesto de la invención) o un compuesto representado estructuralmente (un compuesto intermedio o un compuesto de la invención) se pretende que incluya

todas las formas tautoméricas, incluyendo las formas zwitteriónicas, de dichos compuestos y cualquier mezcla de los mismos.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un resto alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

10 Cuando se usa un término sustituyente tal como "alquilo" junto con otro término sustituyente, por ejemplo, como en "hidroxi(alquilo C₁-C₄)", el término sustituyente de enlace (por ejemplo, alquilo) pretende incluir un resto divalente, en el que el punto de unión es a través del sustituyente de enlace. Los ejemplos de grupos "hidroxi(alquilo C₁-C₄)" incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxisopropilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "halo(alquilo)" representa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, que tiene el número especificado (*n*) de átomos de carbono y uno o más (hasta 2*n*+1) átomos de halógeno. Por ejemplo, el término "halo(alquilo C₁-C₄)" representa un grupo que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "halo(alquilo C₁-C₄)" incluyen, pero sin limitación, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo y propenilo.

20 "Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 3 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo y propinilo.

25 "Alcoxi-" o "(alquil)oxi-" se refiere a un grupo "alquil-oxi-", que contiene un resto alquilo, que tiene el número especificado de átomos de carbono, unido a través de un átomo de oxígeno de enlace. Por ejemplo, el término "alcoxi C₁-C₄-" representa un resto hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de oxígeno de enlace. Los grupos ejemplares "alcoxi C₁-C₄-" o "(alquil C₁-C₄)oxi-" incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "halo(alcoxi)-" representa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, que tiene el número especificado (*n*) de átomos de carbono y uno o más (hasta 2*n*+1) átomos de halógeno, unido a través de un átomo de oxígeno de enlace. Por ejemplo, el término "halo(alcoxi C₁-C₄)-" se refiere a un grupo "haloalquil-oxi-", que contiene un resto "halo(alquilo C₁-C₄)" unido a través de un átomo de oxígeno de enlace. Los grupos "halo(alcoxi C₁-C₄)-" ejemplares incluyen, pero sin limitación, -OCHF₂ (difluorometoxi), -OCF₃ (trifluorometoxi), -OCH₂CF₃ (trifluoroetoxi) y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi).

Un grupo o resto carbocíclico es un grupo o resto cíclico en el que los miembros del anillo son átomos de carbono, que puede estar saturado, parcialmente insaturado (no aromático) o completamente insaturado (aromático).

35 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo anillo hidrocarburo saturado, no aromático, que contiene el número especificado de átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un grupo cíclico que tiene de tres a seis átomos de carbono en el anillo. Los grupos "cicloalquilo C₃-C₆" ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 Un grupo o resto heterocíclico es un grupo o resto cíclico que tiene, como miembros del anillo, átomos de al menos dos elementos diferentes, cuyo grupo o resto cíclico puede estar saturado, parcialmente insaturado (no aromático) o completamente insaturado (aromático).

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno.

45 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico, no aromático, que contiene 3-10 átomos en el anillo y que contiene uno o más (habitualmente uno o dos) heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. El punto de unión de un grupo heterocicloalquilo puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

50 Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, tiiranilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, 1,3-dioxolano, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, 1,4-oxatiano, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, morfolinilo, tiomorfolinilo y hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo.

Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo de 4 miembros" incluyen oxetanilo, tietanilo y azetidino.

La expresión "heterocicloalquilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico, saturado, que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, que incluyen uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5-6 miembros incluyen, pero sin limitación,

pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

5 "Heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico, aromático, que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que al menos una porción del grupo es aromática. Por ejemplo, este término incluye grupos heterocíclico-arilo bicíclicos que contienen o un anillo fenilo condensado a un resto heterocíclico o un anillo heteroarilo condensado a un resto carbocíclico. El punto de unión de un grupo heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

10 El término "heteroarilo de 5-6 miembros" representa un grupo monocíclico aromático que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, incluyendo al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo y, opcionalmente, contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno más en el anillo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen furilo (furanilo), tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados incluyen piridinilo (piridilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

15 La expresión "heteroarilo de 9-10 miembros" se refiere a un grupo bicíclico aromático de 9 o 10 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 9 miembros (6,5-heteroarilo condensado) incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo (dihidroindolilo), isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, triazolopiridinilo y 1,3-benzodioxolilo.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo de 10 miembros (6,6-heteroarilo condensado) incluyen quinolinilo (quinolilo), isoquinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo (1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo), quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínico, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (tetrahidroquinolinilo), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo (tetrahidroisoquinolinilo), cinnolinilo, pteridinilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a un radical halógeno, por ejemplo, un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo.

30 "Oxo" representa un resto oxígeno de doble enlace; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C = O). "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende indicar el radical -OH. Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a un grupo nitrilo, -C=N.

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" indica que un grupo (tal como un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo) o anillo o restos puede estar sin sustituir o el grupo, anillo o resto puede estar sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes tal como se ha definido en las definiciones de los sustituyentes (A, R³, etc.) proporcionadas en el presente documento. En el caso en el que los grupos se pueden seleccionar entre una diversidad de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "independientemente" significa que en el caso en el que más de un sustituyente se selecciona entre una diversidad de posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

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

45 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto o compuestos de la invención" o "compuesto o compuestos de la presente invención" significa un compuesto de fórmula (I), tal como se definen en el presente documento, en cualquier forma, es decir, cualquier forma tautomérica, cualquier forma de sal o no de sal (por ejemplo, en forma de un ácido o base libre o en forma de una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (por ejemplo incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas) y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (por ejemplo, mono, di y hemihidratos)) y mezclas de diversas formas.

50 Por consiguiente, dentro de la presente invención están incluidos los compuestos de fórmula (I), tal como se definen en el presente documento, en cualquier forma de sal o no de sal y cualquier forma física del mismo y mezclas de diversas formas. Si bien estos están incluidos dentro de la presente invención, se entenderá que los compuestos de fórmula (I), tal como se definen en el presente documento, en cualquier forma de sal o no de sal y en cualquier forma física de los mismos, pueden tener niveles variables de actividad, biodisponibilidades diferentes y propiedades de manipulación diferentes para los fines de formulación.

La invención se dirige directamente a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en la que:

R^a es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄ o alquinilo C₁-C₄;

R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en la que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d;

R² es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆ o ciclopropilo;

R³ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

cada uno de R⁴ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆), hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R⁹)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(Rⁱ), -N(R⁹)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(Rⁱ), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido,

en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente

entre -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo-(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-,

alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(Rⁱ) y -CO₂R^d;

uno de R⁵ y R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre H, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄-o

R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁴ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o

R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁶ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o

R⁶ es -CO(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁵ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o

R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁷ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros,

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno,

nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,

cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄,

halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

en el que el resto cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido de dicho cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros

opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-

- alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
 cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₄;
 cada R^e es independientemente H,
 5 alquilo C₁-C₄, -CO(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -CO-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),
 -CO(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido),
 en el que el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros
 10 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
 cada R^f es independientemente H o alquilo C₁-C₄;
 15 cada uno de R^g y R^h es independientemente H o alquilo C₁-C₄ o R^g y R^h, tomados junto con el átomo a átomos a través de los cuales están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros;
 Rⁱ es H, alquilo C₁-C₄ o hidroxilo(alquilo C₁-C₄)- y
 R^j es H o alquilo C₁-C₄

o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

- 20 En una realización de los compuestos de la presente invención, R^a es H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄ o alquino C₁-C₄. En otra realización, R^a es alquilo C₁-C₄. En realizaciones específicas, R^a es metilo. En otra realización, R^a es H o alqueno C₁-C₄. En realizaciones específicas, R^a es alilo (-CH₂CH=CH₂). En realizaciones seleccionadas, R^a es H.

- En una realización de los compuestos de la presente invención, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en la que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre
 25 -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CON-R^cR^d, -SO₂NR^cR^d y -OCONR^cR^d. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₄ sin sustituir. En realizaciones específicas, R¹ es metilo o etilo, más específicamente, R¹ es etilo.

En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido. En realizaciones específicas, R¹ es hidroxil-etilo.

- 30 En una realización de los compuestos de la presente invención, R² es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆ o ciclopropilo. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄ o ciclopropilo. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₄ sin sustituir. En una realización específica, R² es H. En otras realizaciones específicas, R² es metilo, etilo, alilo (-CH₂CH=CH₂) o ciclopropilo. En otras realizaciones específicas más, R² es metilo, etilo o ciclopropilo. En realizaciones seleccionadas, R² es metilo.

- 35 En una realización de los compuestos de la presente invención, R³ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄. En otra realización, R³ es H o alquilo C₁-C₄. En realizaciones específicas, R³ es H, F o metilo. En realizaciones seleccionadas, R³ es H o metilo. En otras realizaciones seleccionadas, R³ es H.

- En una realización de los compuestos de la presente invención, cada uno de R⁴ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-, hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d,
 40 -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido,
 en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido
 45 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -CN, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo-(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d y
 50 en los que dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo-(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d.

En una realización de los compuestos de la presente invención, cada uno de R⁴ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-, hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d,

5 -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido, en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d.

15 En otra realización, uno de R⁴ y R⁷ se selecciona entre H, halógeno, ciano(alquilo C₁-C₆), halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-, hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d; en los que dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d y el otro de R⁴ y R⁷ es H.

40 En otra realización, uno de R⁴ y R⁷ se selecciona entre H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-, hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido, en los que el (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d y el otro de R⁴ y R⁷ es H.

55 En otra realización, uno de R⁴ y R⁷ es H y el otro de R⁴ y R⁷ se selecciona entre H, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, (alquilo C₁-C₄), hidroxilo(alquilo C₁-C₄)-, amino(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄)-, ciano(alquil C₁-C₄)-, heterocicloalquil(alquilo C₁-C₄)- de 5-6 miembros, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo(alcoxi C₂-C₄)-, amino(alcoxi C₂-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alcoxi C₂-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alcoxi C₂-C₄)-, heterocicloalquil(alquilo C₁-C₄)- de 6 miembros, fenil(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)OCONH(alquilo C₁-C₄)-, hidroxilo(alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, amino(alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CONH-, amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, hidroxilo(alquil C₁-C₄)CONH-, hidroxilo(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, HO₂C(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)OCO(alcoxi C₁-C₄)-, H₂NCO(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)HNCO(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)NCO(alcoxi C₁-C₄)-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En otra realización, uno de R⁴ y R⁷ es H y el otro de R⁴ y R⁷ se selecciona entre H, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-

, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, (alquilo C₁-C₄), hidroxil(alquilo C₁-C₄)-, amino(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄, hidroxil(alcoxi C₂-C₄)-, amino(alcoxi C₂-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alcoxi C₂-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alcoxi C₂-C₄)-, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₄)- de 6 miembros, fenil(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)OCONH(alquilo C₁-C₄)-, hidroxil(alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, amino(alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CONH-, amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, hidroxil(alquil C₁-C₄)CONH-, hidroxil(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, HO₂C(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)OCO(alcoxi C₁-C₄)-, H₂NCO(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)HNCO(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)NCO(alcoxi C₁-C₄)-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y -NHSO₂(alquilo C₁-C₄).

En una realización, cada uno de R⁴ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, (alquilo C₁-C₄), amino(alquilo C₁-C₄)-, ciano(alquil C₁-C₄)-, heterocicloalquil(alquilo C₁-C₄)- de 5-6 miembros, alcoxi C₁-C₄-, hidroxil(alquilo C₂-C₄)-, amino(alcoxi C₂-C₄)- y heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En una realización, cada uno de R⁴ y R⁷ es independientemente H, alcoxi C₁-C₄- o hidroxil(alquilo C₂-C₄)-.

En una realización, R⁴ es H o alcoxi C₁-C₄- y R⁷ es H, hidroxilo, (alquilo C₁-C₄), amino(alquilo C₁-C₄)-, ciano(alquil C₁-C₄)-, heterocicloalquil(alquilo C₁-C₄)- de 5-6 miembros, alcoxi C₁-C₄-, hidroxil(alquilo C₂-C₄)-, amino(alcoxi C₂-C₄)- o heterocicloalquilo- de 5-6 miembros. En una realización, R⁴ es H y R⁷ es H, alcoxi C₁-C₄- o hidroxil(alquilo C₂-C₄)-. En una realización específica, cada uno de R⁴ y R⁷ es H. En otra realización específica, R⁴ es H o -OCH₃ y R⁷ es H, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂morfolin-4-ilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂ o morfolin-4-ilo. En otra realización específica, R⁴ es H y R⁷ es H, -OCH₂CH₂CH₂OH o -OCH₃.

En una realización de los compuestos de la presente invención, uno de R⁵ y R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre H, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄- y alqueno C₁-C₄-. En otra realización, uno de R⁵ y R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre H, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-. En otra realización, R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y R⁶ es H o alqueno C₁-C₄-, en el que Rⁱ es H o alquilo C₁-C₄ y R^j es H o alquilo C₁-C₄-. En una realización específica, R⁵ es -CONH₂ y R⁶ es H o -CH₂CH=CH₂. En otra realización, R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y R⁶ es H, en el que Rⁱ es H o alquilo C₁-C₄ y R^j es H o alquilo C₁-C₄-. En una realización específica, R⁵ es -CONH₂ y R⁶ es H.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁴ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. En otra realización, R⁵ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁶ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. En otra realización, R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁵ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. En otra realización, R⁶ es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R⁷ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R⁸ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆), alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c.

En otra realización, R⁸ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆), alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R⁸ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido. En estas realizaciones, el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dOR^c y -NR^dCO₂R^c,

en el que cada R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-CO-O(alquilo C₁-C₄), fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido y -alquilfenilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, en los que el fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo

de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄-), alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄-), alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄-), -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d,
 5 en los que cada R^d y R^f es independientemente H o metilo.

En estas realizaciones, el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -NR^dCOR^c y -NR^dCO₂R^c,
 10 en el que cada R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido y alquilfenilo -C₁-C₄,
 15 en los que el fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄-), alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄-), alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄-) y -CO₂R^d y
 en los que cada R^d y R^f es independientemente H o metilo.

En estas realizaciones, el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -NR^dCOR^c y -NR^dCO₂R^c,
 en el que cada R^c se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄),
 20 fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido y alquilfenilo -C₁-C₄,
 25 en los que el fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄-),
 30 alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄-), alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄-) y -CO₂R^d y
 en los que cada R^d y R^f es independientemente H o metilo.

En realizaciones específicas, R⁸ es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂(morfolin-4-ilo), -CH₂CH₂CH₂(morfolin-4-ilo), -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(3-hidroxi-fenilo), -CH₂CH₂(piridin-2-ilo), -CH₂CH₂(piridin-3-ilo), -CH₂CH₂CH₂(piridin-3-ilo),
 35 -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHCO₂CH₂fenilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NHCO₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH(3-nitro-piridin-4-ilo), -CH₂CH₂CH₂CH₂NH(2-metoxi-4-(metoxicarbonil)-6-nitrofenilo), -CH₂CH₂CH₂CH₂NHCO(1-etil-2-metil-1H-pirazol-5-ilo), -CH₂CH₂CH₂CH₂(2-amino-7-metoxi-5-(metoxicarbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo), -CH₂CH=CHCH₂NH₂, -CH₂CH=CHCH₂NHCO₂C(CH₃)₃ o -CH₂CH=CH₂. En otras realizaciones, R⁸ es -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NHCO₂C(CH₃)₃, ((2-metoxi-4-(metoxicarbonil)-6-nitrofenil)amino)but-4-ilo, ((2-amino-6-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)amino)but-4-ilo o (2-amino-7-metoxi-5-(metoxicarbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-4-ilo.

En otras realizaciones, R⁸ es H, alquilo C₁-C₄ sin sustituir o alqueno C₂-C₄ sin sustituir. En realizaciones específicas, R⁸ es
 45 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂ o -CH₂CH=CH₂. En otras realizaciones específicas, R⁸ es H, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃ o -CH₂CH=CH₂. En realizaciones específicas, R⁸ es -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂.

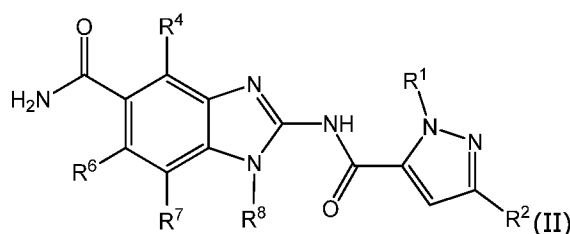
En una realización de los compuestos de la presente invención, cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-CO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,
 50 en el que el resto cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido de dicho cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -

En otra realización, R^e es independientemente H, alquilo C₁-C₄, -CO(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -CO-(morfolinilo opcionalmente sustituido), -CO(pirazolilo opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(pirazolilo opcionalmente sustituido), en los que el morfolinilo opcionalmente sustituido o pirazolilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d. En otra realización, R^e es H o alquilo C₁-C₄.

En una realización de los compuestos de la presente invención, cada uno de R^g y R^h es independientemente H o alquilo C₁-C₄. En otra realización de los compuestos de la presente invención, R^g y R^h, tomados junto con el átomo a átomos a través de los cuales están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros. En una realización específica, R^g y R^h, tomados junto con el átomo a átomos a través de los cuales están unidos, forman un anillo de 5 miembros.

En una realización de los compuestos de la presente invención, cada uno de R^d, R^f, Rⁱ y R^j son independientemente H o alquilo C₁-C₄. En una realización específica, cada uno de R^d, R^f, Rⁱ y R^j son independientemente H o metilo. En otra realización, Rⁱ es hidroxilo(alquilo C₁-C₄)-. En una realización específica, Rⁱ es hidroximetilo-.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (II):



en la que R¹, R², R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸, son como se definen en el presente documento o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos de los ejemplos. Se apreciará que la presente invención incluya los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) así como la base libre y como las sales de los mismos, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de una base libre. En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de una sal, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable. Se apreciará también que, en una realización, la invención se refiere a compuestos de los ejemplos en la forma de una base libre. En otra realización la invención se refiere a compuestos de los ejemplos en la forma de una sal, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones específicas de los compuestos de la presente invención incluyen:

- 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida; (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo;
- 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida; 4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo y
- 2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;

en forma de una base libre o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Realizaciones más específicas de los compuestos de la presente invención incluyen:

- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- (E)-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo;
- (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de

terc-butilo;

- (1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 7-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 5 (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- (R)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxi-etoxi)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 10 1-butil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-pentil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isobutil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isopentil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 15 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-N-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 1-butil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 20 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 4-(cianometil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-3-propil-3H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 25 2-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-(2-hidroxi)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 7-(*terc*-butoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 30 7-((dimetilamino)metil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (Z)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-6-(prop-1-en-1-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 35 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-morfolin-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 40 (3-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)carbamato de bencilo;
- 7-(2-aminoetoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(3-hidroxi)fenetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 45 2-(1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 50 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-((3-nitropiridin-4-il)amino)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 55 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;

en forma de una base libre o una sal, en particular una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados un centro quiral), tal como un carbono quiral. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas diastereoméricamente enriquecidas o en forma de estereoisómeros individuales enantiomérica o diastereoméricamente puros.

La estereoquímica del centro quiral presente en los compuestos de la presente invención generalmente se representa

en los nombres de los compuestos y/o en las estructuras químicas ilustradas en el presente documento. En los casos en los que la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de la presente invención o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifique, la estructura pretende abarcar cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Por consiguiente, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos, ya sea en forma de isómeros individuales aislados como para estar sustancialmente libres del otro isómero (es decir puro) o en forma de mezclas (es decir racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado como para estar sustancialmente libre del otro isómero (es decir puro) se puede aislar de modo que menos del 10 %, en particular menos del 1 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1 % del otro isómero está presente.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de la presente invención se pueden resolver (o las mezclas de estereoisómeros se pueden enriquecer) usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede realizar (1) mediante formación de sales, complejos u otros derivados diastereoisoméricos; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, mediante oxidación o reducción enzimática o (3) mediante cromatografía gas-líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral enlazado o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que en los casos en los que el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa más para liberar la forma deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos activos ópticamente, sustratos, catalizadores o disolventes o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos de la presente invención. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono se puede sustituir de manera independiente con un átomo de deuterio. Un experto habitual en la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, en el mercado están disponibles α -aminoácidos α -deuterados o se pueden preparar por técnicas convencionales (véase, por ejemplo: Elmes, Y. y Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40). El empleo de dichos compuestos puede permitir la preparación de compuestos en los que el átomo de hidrógeno en un centro quiral se sustituye con un átomo de deuterio. Se pueden emplear otros materiales de partida deuterados disponibles en el comercio en la preparación de análogos deuterados de los compuestos de la presente invención (véase por ejemplo: metil- d_3 -amina disponible en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) se pueden sintetizar usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, por reducción usando deuteruro de litio y o borodeuteruro de sodio o por intercambio de metal-halógeno seguido de inactivación con D_2O o metanol- d_3).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden incluir sales de adición de ácidos o sales de adición de bases. Para revisiones de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66: 1-19, (1977) y P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA (2002).

Las sales de los compuestos de fórmula (I) que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, tal como tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables así formadas incluyen acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, alcanforato, canfor-sulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinnamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etan-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato (hemi-fumarato, etc.), galactarato (muicato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hipurato, bromhidrato, clorhidrato (diclorhidrato, etc.), yodhidrato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), naftalen-1,5-disulfonato (napadisilato), naftalen-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato (difosfato, etc.), propionato, piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato (tosilato), undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2,2-dicloroacetato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato y 4-aminosalicilato.

Las sales de los compuestos desvelados que contienen ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se pueden preparar haciéndolos reaccionar con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable se puede fabricar con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales fabricadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitlohexilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N*-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales (por ejemplo, bromhidrato, dibromhidrato, fumarato, hemi-fumarato, etc.) de los compuestos de fórmula (I). Las formas de sal específicas de los compuestos de la presente invención incluyen sales bromhidrato y clorhidrato, incluyendo sales diclorhidrato.

5 Cuando un compuesto desvelado o su sal se denomina o se representa por la estructura, se debe entender que el compuesto o la sal, incluyendo los solvatos (en particular, hidratos) de los mismos, puede existir en formas cristalinas, formas cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o la sal o solvatos (en particular, hidratos) del mismo, también puede exhibir polimorfismo (es decir la capacidad de presentarse en diferentes formas cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen habitualmente como "polimorfos". Debe entenderse que la invención incluye todos los polimorfos de cualquier compuesto de la presente invención, por ejemplo, todas las formas polimórficas de cualquier compuesto nombrado o representado por la estructura en el presente documento, incluyendo cualquier sal y/o solvato (en particular, hidratos) del mismo.

10 Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetado, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos habitualmente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para identificación. Se apreciará que se pueden producir polimorfos diferentes, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto. Las formas polimórficas se pueden caracterizar y diferenciar usando diversas técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero sin limitación, patrones de difracción de rayos X en polvo (DRXP), espectros infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES).

20 El experto en la técnica apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables (en particular, hidratos) de un compuesto de fórmula (I), que incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), se pueden formar cuando las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina habitualmente se denominan "hidratos".

25 La presente invención incluye dentro de su ámbito todas las formas de sal y/o hidrato estequiométricas y no estequiométricas posibles.

30 Las sales y solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Las sales que tienen contraiones no aceptables farmacéuticamente están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención.

Habitualmente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente usando un ácido o base deseado según sea apropiado. La sal resultante puede cristalizar o precipitar de una solución o se puede formar por trituración y se puede recuperar por filtración o por evaporación del disolvente.

35 Debido a que los compuestos de la presente invención están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que estos se proporcionan preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos un 60 % pura, de manera más adecuada al menos un 75 % pura y preferentemente al menos un 85 %, en especial al menos un 98 % pura (los % están en una relación peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

40 Ha de entenderse además que la presente invención incluye dentro de su ámbito todas las formas tautoméricas o de isómero de cualquier forma de base libre de los compuestos de la presente invención, así como todas las posibles formas de sal estequiométricas y no estequiométricas. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos en los que la modulación de STING es beneficiosa. Dichas enfermedades y trastornos mediados por STING incluyen inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y síndromes precancerosos. Los compuestos de la invención también son útiles como una composición inmunogénica o adyuvante de vacuna. Por consiguiente, se desvela un procedimiento para la modulación de STING que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la invención.

45 Se desvelan procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos mediados por STING, en los cuales el antagonismo de STING es beneficioso. Las enfermedades/trastornos ejemplares incluyen, pero sin limitación, cáncer y enfermedades infecciosas (por ejemplo, VIH, VHB, VHC, PVH y gripe). Se desvela el uso de un agonista STING como adyuvante de vacuna.

50 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención proporciona particularmente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

55 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como adyuvante de vacuna. Por lo tanto, también se proporciona una composición inmunogénica o adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

En una realización adicional de la invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes inmunoestimuladores.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING y/o para su uso como una composición inmunogénica o un adyuvante de vacuna. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejoría de lesiones o daños en los órganos experimentados como resultado de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

10 La invención proporciona además el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING. La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, por ejemplo, las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

15 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de una vacuna. Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades. Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

20 Se desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un ser humano que lo necesite. Se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

25 Se desvela un procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades, que comprende la administración a un sujeto humano que padece o es susceptible a una enfermedad, de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición antigénica y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades, que comprende la administración a un sujeto humano que es un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad, de una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición antigénica y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la inflamación. Se desvela un procedimiento para el tratamiento de la inflamación, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

35 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad alérgica. Se desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad alérgica, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad alérgica.

40 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.

45 Se desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.

50 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa. Se desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano mediante la administración al humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VIH, en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección de SIDA, en un ser humano que tiene la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VHB en un ser humano mediante la administración al humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VHB, en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VHC en un ser humano mediante la administración al humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VHC, en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la gripe en un ser humano mediante la administración al humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la gripe, en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por papilomavirus humano (PVH) en un ser humano mediante la administración al humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por PVH, en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, los términos "cáncer" "neoplasia" y "tumor" se usan indistintamente y, ya sea en forma singular o plural, se refieren a células que han experimentado una transformación maligna que las hace patológicas para el organismo hospedador. Las células cancerosas primarias se pueden distinguir fácilmente de las células no cancerosas mediante técnicas bien establecidas, particularmente el examen histológico. La definición de una célula cancerosa, como se usa en el presente documento, incluye no solo una célula cancerosa primaria, sino cualquier célula procedente de un ancestro de células cancerosas. Esto incluye células cancerosas con metástasis y cultivos *in vitro* y líneas celulares procedentes de células cancerosas. Cuando se refiere a un tipo de cáncer que normalmente se manifiesta como un tumor sólido, un tumor "clínicamente detectable" es uno que es detectable basándose en la masa tumoral; por ejemplo, por procedimientos tales como la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN), radiografía, ecografía o palpación en la exploración física, y/o que es detectable debido a la expresión de uno o más antígenos específicos de cáncer en una muestra obtenible de un paciente. Los tumores pueden ser un cáncer hematopoyético (o sanguíneo o hemático, o relacionado con la sangre), por ejemplo, cánceres derivados de células sanguíneas o células inmunitarias, que puede denominarse "tumores líquidos". Los ejemplos específicos de afecciones clínicas basadas en tumores hemáticos incluyen leucemias, tales como la leucemia mielocítica crónica, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda; neoplasias malignas de células plasmáticas tales como el mieloma múltiple, GMSI y macroglobulinemia de Waldenstrom; linfomas tales como el linfoma no Hodgkin, linfoma de no Hodgkin y similares.

El cáncer puede ser cualquier cáncer en el que esté presente un número anómalo de blastocitos o una proliferación celular no deseada, o que se diagnostique como un cáncer hemático, incluyendo neoplasias malignas linfoides y mieloides. Las neoplasias malignas mieloides incluyen, pero sin limitación, leucemia aguda (o mielocítica o mielógena o mieloblástica) (indiferenciada o diferenciada), leucemia promieloide aguda (o promielocítica o promielógena o promieloblástica), leucemia mielomonocítica aguda (o mielomonoblástica), leucemia monocítica aguda (o monoblástica), eritroleucemia y leucemia megacariocítica (o megacarioblástica). Estas leucemias se pueden denominar juntas como leucemia mielóide aguda (o mielocítica o mielógena) (LMA). Las neoplasias malignas mieloides también incluyen trastornos mieloproliferativos (TMP) que incluyen, pero sin limitación, leucemia mielógena

(o mieloide) crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), trombocitemia (o trombocitosis) esencial y policitemia vera (PCV). Las neoplasias mieloides también incluyen mielodisplasia (o síndrome mielodisplásico o SMD), que puede denominarse anemia refractaria (AR), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBT); así como mielofibrosis (MF) con o sin metaplasia mieloide agnógena.

Los cánceres hematopoyéticos también incluyen neoplasias malignas linfoides, que pueden afectar los ganglios linfáticos, el bazo, médula ósea, la sangre periférica y/o los sitios extraganglionares. Los cánceres linfoides incluyen tumores neoplásias malignas de linfocitos B, que incluyen, pero sin limitación, linfomas de linfocitos B no Hodgkin (los B-NHL, forma siglada de *B-cell non-Hodgkin's lymphomas*). Los B-NHL pueden ser de escasa malignidad (o de evolución lenta), de grado intermedio (o agresivo) o de gran malignidad (muy agresivo). Los linfomas de linfocitos B de escasa malignidad incluyen linfoma folicular (LF); linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP); linfoma de zona marginal (LZM) incluyendo LZM ganglionar, LZM extraganglionar, LZM esplénico y MZL esplénico con linfocitos vellosos; linfoma linfoplasmacítico (LLP); y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (LTAM o zona marginal extraganglionar). Los LNH-B de grado intermedio incluyen el linfoma de células del manto (LCM) con o sin afectación leucémica, linfoma difuso de linfocitos grandes (LDLBG), linfoma folicular de células grandes (o grado 3 o grado 3B) y linfoma mediastínico primario (LMP). Los LNH-B de gran malignidad incluyen el linfoma de Burkitt (LB), linfoma similar a Burkitt, linfoma de células pequeñas no escindidas (LCPNE) y linfoma linfoblástico. Otros LNH-B incluyen linfoma inmunoblástico (o inmunocitoma), linfoma primario de cavidades, linfomas asociados con el VIH (o relacionados con el SIDA) y trastorno linfoproliferativo postransplante (TLPT) o linfoma. Los tumores malignos de linfocitos B también incluyen, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia proliferocítica (PLL), macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), tricoleucemia, leucemia de linfocitos granulares grandes (LGG), leucemia linfoide aguda (o linfocítica o linfoblástica) y enfermedad de Castleman. El LNH también puede incluir linfomas de linfocitos T no Hodgkin (los LNH-T), que incluyen, pero sin limitación, linfoma no Hodgkin de linfocitos T sin otra especificación (NOS, forma siglada de *not otherwise specified*), linfoma periférico de linfocitos T (LPLT), linfoma de células grandes anaplásicas (LCGA), trastorno linfoide angioinmunoblástico (TLA), linfoma de linfocitos citolíticos naturales (NK) nasales/ linfocitos T, linfoma gamma/delta, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide y síndrome de Sézary.

Los cánceres hematopoyéticos también incluyen el linfoma (o enfermedad) de Hodgkin, incluido el linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de Hodgkin esclerosante nodular, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico (PL), linfoma nodular de Hodgkin PL y linfoma de Hodgkin empobrecido en linfocitos. Los cánceres hematopoyéticos también incluyen enfermedades o cánceres de células plasmáticas tales como el mieloma múltiple (MM), incluido el MM latente, gammapatía monoclonal de significado incierto (o desconocido o no claro) (GMSI), plasmocitoma (de hueso, extramedular), linfoma linfoplasmacítico (LLP), macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia de células plasmáticas y amiloidosis primaria (AL). Los cánceres hematopoyéticos también pueden incluir otros cánceres de células hematopoyéticas adicionales, incluidos los leucocitos polimorfonucleares (o neutrófilos), basófilos, eosinófilos, células dendríticas, trombocitos, eritrocitos y linfocitos citolíticos naturales. Los tejidos que incluyen células hematopoyéticas denominadas en el presente documento "tejidos de células hematopoyéticas" incluyen médula ósea; sangre periférica; timo; y tejidos linfoides periféricos, tales como el bazo, ganglios linfáticos, tejidos linfoides asociados con la mucosa (tales como los tejidos linfoides asociados al intestino), amígdalas, parches de Peyer y el apéndice, y tejidos linfoides asociados con otra mucosa, por ejemplo, las mucosas bronquiales.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer y de síndromes precancerosos. En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o de síndromes precancerosos.

Las enfermedades autoinmunitarias asociadas incluyen, pero sin limitación, vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia (VASI), síndrome de Aicardi Goutieres (SAG), perniosis lúpica, ataxia telangiectasia (también conocido como síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (VRLC), lupus eritematoso sistémico (LES), lupus cutáneo, nefritis lúpica, psoriasis, diabetes mellitus incluyendo diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), dermatomiositis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA, polimiositis, esclerosis sistémica (esclerodermia) y síndrome de Sjögren (SS), artritis reumatoide, artritis psoriásica, poliartritis, miastenia grave, poliarteritis nodosa, vasculitis, vasculitis cutánea, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA forma siglada de *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*), púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, enfermedad de Behçet, espondilitis, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, fenómeno de Raynaud, cirrosis biliar primaria, angiitis primaria del sistema nervioso central poliangeítis microscópica, neuromielitis óptica y enfermedad mixta del tejido conectivo.

La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas al trauma. La inflamación puede caracterizarse como el movimiento de células inflamatorias tales como monocitos, neutrófilos y granulocitos hacia los tejidos. Habitualmente esto se asocia con una función de barrera endotelial reducida y edema en los tejidos. La inflamación se puede clasificar como aguda o crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del cuerpo a estímulos nocivos y se logra mediante el aumento del movimiento del plasma y los leucocitos desde la sangre hacia los tejidos lesionados. Una cascada de sucesos bioquímicos propaga y madura la respuesta inflamatoria, implicando al sistema vascular local, el sistema inmunológico y diversas células dentro del tejido lesionado. La inflamación

prolongada, conocida como inflamación crónica, conduce a un cambio progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio de la inflamación y se caracteriza por la destrucción y la curación simultánea del tejido a partir del procedimiento inflamatorio.

5 Cuando se produce como parte de una respuesta inmunitaria a la infección o como una respuesta aguda a un traumatismo, la inflamación puede ser beneficiosa y normalmente es autolimitante. Sin embargo, la inflamación puede ser perjudicial en diversas afecciones. Esto incluye la producción de inflamación excesiva en respuesta a agentes infecciosos, lo que puede conducir a daños significativos en los órganos y la muerte (por ejemplo, en el caso de la sepsis). Además, la inflamación crónica es generalmente nociva y está en la raíz de numerosas enfermedades crónicas, provocando daños graves e irreversibles a los tejidos. En tales situaciones, la respuesta inmunitaria a
10 menudo se dirige contra los tejidos propios (autoinmunidad), aunque las respuestas crónicas a entidades extrañas también pueden conducir a daños inespecíficos en los tejidos.

El objetivo de la terapia antiinflamatoria es, por lo tanto, reducir esta inflamación, para inhibir la autoinmunidad cuando está presente, y permitir que el procedimiento fisiológico o la curación y la reparación de tejidos progresen.

15 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar la inflamación de cualquier tejido y órgano del cuerpo, incluyendo inflamación osteomuscular, inflamación vascular, inflamación neural, inflamación del sistema digestivo, inflamación ocular, inflamación del aparato reproductor y otras inflamaciones, como se ejemplifica a continuación.

20 Inflamación osteomuscular se refiere a cualquier afección inflamatoria del aparato locomotor, particularmente las condiciones que afectan las articulaciones óseas, incluyendo articulaciones de la mano, muñeca, codo, hombro, mandíbula, columna vertebral, cuello, cadera, rodilla, tobillo y pie, y afecciones que afectan a tejidos que conectan los músculos con los huesos, tales como los tendones. Los ejemplos de inflamaciones del aparato locomotor que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen artritis (que incluye, por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa aguda y crónica, artritis asociada con gota y pseudogota, y artritis idiopática juvenil), tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis y osteítis (que
25 incluyen, por ejemplo, enfermedad de Paget, osteítis del pubis y osteítis fibrosa quística).

Inflamación ocular se refiere a la inflamación de cualquier estructura del ojo, incluyendo los párpados. Los ejemplos de inflamación ocular que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen blefaritis, blefarocalasia, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis seca (sequedad del ojo), escleritis, triquiasis y uveítis.

30 Los ejemplos de inflamación del sistema nervioso que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen encefalitis, síndrome de Guillain-Barre, meningitis, neuromiotonía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis, vasculitis del SNC y esquizofrenia.

Los ejemplos de inflamación del sistema vascular o linfático que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen aterosclerosis, artritis, flebitis, vasculitis y linfangitis.

35 Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ileítis y proctitis.

Los ejemplos de afecciones inflamatorias del aparato reproductor que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ooforitis, orquitis, salpingitis, absceso tubo-ovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis y vulvodinia.

40 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar afecciones autoinmunitarias que tengan un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen alopecia universal diseminada aguda, enfermedad de Behçet, enfermedad de Chagas, vasculitis asociada a STING con inicio en la infancia (VASI), síndrome de Aicardi Goutieres (SAG), permiosis lúpica, ataxia telangiectasia (también conocido como síndrome de Louis-Bar), vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (VRLC), vasculitis asociada con ANCA, síndrome de fatiga crónica, disautonomía,
45 encefalomiélitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, arteritis de células gigantes, síndrome de goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclonio-mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, psoriasis, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa y vitiligo.

50 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto (incluida la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias de la piel, alergias respiratorias (alergia al polen, rinitis alérgica) y enfermedad celíaca (enfermedad celíaca).

Otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis y estomatitis, rechazo de trasplantes (incluyendo órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel y xenoinjertos de válvula cardíaca, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra hospedador), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sezary, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurante, hipercalcemia asociada con el cáncer, pénfigo, dermatitis ampollosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis y oiridociclitis, corioretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia para la tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo al trasplante de órganos sólidos, sepsis. Los tratamientos preferentes incluyen el tratamiento del rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad pulmonar crónica e inflamación que acompaña a afecciones infecciosas (por ejemplo, sepsis). En una realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar el asma.

Los ejemplos de enfermedades y afecciones cancerosas en las que un compuesto de la presente invención puede tener efectos antitumorales potencialmente beneficiosos incluyen, pero sin limitación, cánceres de pulmón, hueso, páncreas, piel, cabeza, cuello, útero, ovarios, estómago, colon, mama, esófago, intestino delgado, intestino, sistema endocrino, glándula tiroidea, glándula paratiroidea, glándula suprarrenal, uretra, de próstata, pene, testículos, uréter, vejiga, riñón o hígado; cáncer rectal; cáncer de la región anal; carcinomas de las trompas de Falopio, endometrio, cuello del útero, vagina, vulva, pelvis renal, células renales; sarcoma de tejido blando; mixoma; rabiomioma; fibroma; lipoma; teratoma; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; hemangioma; hepatoma; fibrosarcoma; condrosarcoma; mieloma; leucemia crónica o aguda; linfomas linfocíticos; linfoma primario del SNC; neoplasias del SNC; tumores del eje espinal; carcinoma de células escamosas; sarcoma sinovial; mesoteliomas pleurales malignos; glioma del tronco encefálico; adenoma hipofisario; adenoma bronquial; hamartoma condromatoso; mesotelioma; o enfermedad de Hodgkin o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabiomioma, epindimoma, meduloblastoma, de cabeza y cuello, riñón, hígado, melanoma, de ovarios, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso, de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de tricoleucocitos, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofilica crónica, leucemia linfoblástica de linfocitos T aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de boca, GIST (forma siglada de *gastrointestinal stromal tumor*) y cáncer de testículo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar tumores sólidos o líquido. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar sarcoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gastroesofágico, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células renales (CCR) de células claras, linfomas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC), carcinoma hepatocelular (CHC) y/o linfoma no Hodgkin (LNH). De manera adecuada, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de síndromes precancerosos en un mamífero, incluyendo un ser humano, en el que el síndrome precanceroso se selecciona de: neoplasia intraepitelial cervicouterina, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicouterina, nevos de la piel (premelanoma), neoplasia prostática intraepitelial (intraductal) (NPI), carcinoma ductal *in situ* (CDIS), pólipos del colon y hepatitis o cirrosis severa.

En un aspecto, el ser humano tiene un tumor sólido. En un aspecto, el tumor se selecciona de cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, melanoma, carcinoma de células renales (CCR), cáncer de esófago, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y cáncer de páncreas. En un aspecto, el ser humano tiene uno o más de los siguientes: cáncer colorrectal (CCR), esofágico, cuello uterino, vejiga, mama, de cabeza y cuello, de ovarios, melanoma, carcinoma de células renales (CCR), CE de células escamosas, carcinoma de pulmón no microcítico, mesotelioma y cáncer de próstata. En otro aspecto, el humano tiene un tumor líquido tal

como el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), mieloma múltiple, leucemia linfoblástica crónica (LLC), linfoma folicular, leucemia mieloide aguda y leucemia mielógena crónica.

5 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres de piel (por ejemplo, cáncer de piel que no son melanoma, carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células basales o queratosis actínica). Además de un efecto de campo para eliminar cánceres de piel superficiales, los compuestos de la presente invención pueden prevenir la aparición de cánceres de piel posteriores y queratosis actínica premalignas en pacientes tratados.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a mamíferos, que se caracterizan por la proliferación celular en el área de trastornos asociados con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular, incluidos los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, incluida la artritis (artritis reumatoide) y la reestenosis; trastornos fibróticos que incluyen cirrosis hepática y aterosclerosis; los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, retinopatías proliferativas, rechazo de trasplantes de órganos y glomerulopatías; y los trastornos metabólicos incluyen psoriasis, diabetes mellitus, curación de heridas crónicas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

20 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar una enfermedad infecciosa, que es cualquier enfermedad instigada o coincidente con una infección por un patógeno. Los patógenos se definen en líneas generales como cualquier especie de organismo que sea ajeno a un entorno tisular humano. Los patógenos comunes que provocan enfermedades incluyen bacterias (muchas como la TB), virus (muchos como el VHB, VIH, gripe) y protozoos parásitos (tales como *P. falciparum*, que provoca la malaria). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar enfermedades infecciosas procedentes de bacterias, tales como la infección de TB (25 *Mycobacterium tuberculosis*), *Chlamydia*, infección por tularemia (*Francisella tularensis*), infección por *Plasmodium* o infecciones por virus de ADN o ARN. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar enfermedades infecciosas procedentes de las familias de virus de ADN: *Herpesviridae* (virus del herpes simple 1, virus asociado al sarcoma de Kaposi y virus de Epstein-Barr), *Papillomaviridae* (papilomavirus humano), *Adenovirus* y *Hepadnaviridae* (virus de la hepatitis B). Los ejemplos de las familias de virus de ARN incluyen *Retroviridae* (virus de inmunodeficiencia humana) *Flaviviridae* (virus del dengue, virus de la hepatitis C), *Orthomyxoviridae* (gripe) y *Coronaviridae* (coronavirus humano y coronavirus SARS).

30 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con otro agente terapéutico en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la modulación de STING es beneficiosa. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo. En una realización, las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéutico. El compuesto (o compuestos) de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el otro agente terapéutico (o agentes terapéuticos) pueden administrarse juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administra por separado, esto puede producirse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto (o compuestos) de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el otro agente terapéutico (o agentes terapéuticos) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Así, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos.

35 Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos que puedan ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo; inmunoterapia antigénica, antihistamínicos, esteroides, AINE, broncodilatadores (por ejemplo, agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias de receptor, por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias antigénicas no específicas (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de los receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas del TLR y agentes similares).

40 Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en combinación con radioterapia y/o cirugía, y/o al menos otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento del cáncer y de síndromes precancerosos. Puede utilizarse en la combinación cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible a tratar. Los agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes

alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de las rutas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis no de receptor de tirosina; agentes inmunoterápicos; agentes proapoptóticos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; agentes inmunoncológicos y agentes inmunoestimuladores.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer específicos de fase que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión a esta proteína. Entonces, el desensamblaje de las proteínas parece estar inhibido, estando la mitosis detenida, con la posterior muerte de la célula. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, y está disponible en el mercado como la solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. El paclitaxel se ha homologado en los Estados Unidos para el uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario resistente (Markman y col., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire y col., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes y col., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig y col., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y col., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la poliquistosis renal (Woo y col., Nature, 368:750, 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. y col, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. y col., Seminars in Oncology, 3(6) pág.16-23, 1995).

El docetaxel, (2R,3S)- N-carboxi-3-fenilisoserina,N-*terc*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible en el mercado como solución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraído de la acícula del tejo europeo.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose de forma específica a la tubulina. Como consecuencia, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizar a microtúbulos. Se cree que la mitosis está detenida en la metafase con la posterior muerte de la célula. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN®, como solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea para diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y de diversos linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y de linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

Vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN®, como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento de los linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y, en un menor grado, pueden producirse efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide semisintético de la vinca. La vinorelbina está indicada para su uso como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como el cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, en particular los cánceres de pulmón no microcítico, de mama avanzado y de próstata resistente a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuación y forman entrecruzamientos intra e intercatenarios con el ADN, provocando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminadichloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL®, como solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y ovárico metastásicos, y el cáncer de

vejiga avanzado.

El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado como PARA-PLATIN®, como solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado.

- 5 Los agentes alquilantes son agentes específicos contra el cáncer no de fase y son fuertes electrófilos. Normalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, con el ADN, a través de fracciones nucleófilas de la molécula de ADN, tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación altera las funciones del ácido nucleico, lo que conduce a la muerte de la célula. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triacenos tales como dacarbazina.

10 Ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada para su uso como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias.

- 15 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma de ovario epitelial no reseccable. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

- 20 Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como los comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y de linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin.

El busulfán, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible en el mercado como los COMPRIMIDOS MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica.

- 25 La carmustina, 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin.

- 30 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y para su uso en combinación con otros agentes, para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin.

- 35 Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Normalmente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o la rotura de las cadenas, lo que normalmente altera la función de los ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte de la célula. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma.

- 40 Daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftaceno-1,4-diona, está disponible en el mercado como una forma inyectable liposómica como DAUNOXOME® o como inyectable como CERUBIDINE®. La doxorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con el VIH avanzado.

- 45 La doxorrubicina, el clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoliloil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftaceno-1,4-diona, está disponible en el mercado como forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorrubicina está principalmente indicada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas.

- 50 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, de linfomas y carcinomas testiculares.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la mandrágora. Normalmente, las epipodofilotoxinas afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular, mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa

II y el ADN, provocando roturas de las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y lo siguiente es la muerte de la célula. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como solución inyectable o como cápsulas como VePESID®, y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres testiculares y de pulmón no microcítico.

El tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases purínicas o pirimidínicas y limitando de este modo la síntesis de ADN. Como consecuencia, la fase S no avanza y sigue la muerte de la célula. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como el ADN. Normalmente, el resultado es la muerte de la célula. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se lo conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de las cadenas de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN que se está sintetizando. La citarabina está indicada como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina).

Mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponibles en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo todavía no especificado. La tioguanina está indicada como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina (EHNA), fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monócloruro de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEM-ZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y por bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con el cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado.

Metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato de sodio. El metotrexato presenta efectos de fase celular, específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN, la reparación y/o la replicación, a través de la inhibición del ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de los nucleótidos purínicos y el timidilato. El metotrexato está indicado como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma de no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.

Las camptotecinas, incluyendo, la camptotecina y los derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina, descritas a continuación.

El irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]xi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®. El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas

bicatenarias irreparables producidas por la interacción de topoisomerasa I: DNA: irinotecán o complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto.

El topotecán HCl, monohidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN e impide el religamiento de las roturas monocatenarias provocadas por la Topoisomerasa I en respuesta a la tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y el cáncer de pulmón microcítico.

Las hormonas y los análogos de hormonas son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que existe una relación entre la hormona (u hormonas) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y de análogos de hormonas útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, los adrenocorticoesteroides tales como la prednisona y la prednisolona, que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; la aminoglucetimidina y otros inhibidores de la aromatasas, tales como anastrozol, letrozol, vorozol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal y del carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como el acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y el carcinoma de endometrio; estrógenos y antiestrógenos tales como fulvestrant, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas, tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y de la hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores de estrógenos (los MSRE) tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos N.º 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y análogos de la misma, que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o la hormona foliculoestimulante (FSH), para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, los agonistas de LHRH y los antagonistas tales como el acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de las rutas de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un procedimiento químico que evoca un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es proliferación celular o diferenciación. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las tirosina quininas receptoras, las tirosina quininas no receptoras, los bloqueantes del dominio SH2/SH3, las serina/treonina quininas, las fosfotidil inositol-3 quininas, la señalización de mio-inositol y los oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina quininas catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteína tirosina quininas pueden clasificarse en líneas generales como quininas receptoras o no receptoras.

Las tirosina quininas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quininas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y en general se denominan receptores de factores de crecimiento. Una activación inapropiada o descontrolada de muchas de estas quininas, es decir, la actividad quinasa aberrante del receptor de factores de crecimiento, por ejemplo, mediante sobreexpresión o mutación, ha mostrado dar como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad anómala de tales quininas se ha vinculado al crecimiento de tejidos malignos. Como consecuencia, los inhibidores de tales quininas podrían proporcionar procedimientos para el tratamiento del cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), la tirosina quinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y de homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), el receptor del factor de crecimiento insulínico-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protonogén RET. Están en desarrollo varios inhibidores de receptores de crecimiento e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor de factores de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver y col. DDT Vol. 2, N.º 2 febrero de 1997; y Lofts, F. J. y col., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina quininas, que no son quininas receptoras de factores de crecimiento, se denominan tirosina quininas no receptoras. Las tirosina quininas no receptoras útiles en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), la tirosina quinasa de Brutons y Bcr-Abl. Dichas quininas no receptoras y agentes que inhiben la función de las tirosina quininas no receptoras se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes de dominio SH2/SH3 son agentes que rompen la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o de proteínas adaptadoras, que incluyen, la subunidad p85 de PI3-K, las quininas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 son dianas para fármacos contra el

cáncer y se analizan en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de las Serina/Treonina Quinasas, incluyendo los bloqueantes de la cascada de MAP quinasa, que incluyen los bloqueantes de las Raf quinasas (rafk), la Quinasa Regulada por Mitógeno o por señales Extracelulares (las MEK) y las Quinasas Reguladas por señales Extracelulares (las ERK); y los bloqueantes de los miembros de la familia de proteína quinasas C, entre ellos los bloqueantes de las PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de las I κ B quinasas (IKKa, IKKb), las quinasas de la familia PKB, los miembros de la familia akt quinasa y las quinasas receptoras de TGF beta. Dichas Serina/Treonina quinasas y los inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A. y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A. y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. y col. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; patente de Estados Unidos n.º 6.268.391; y Martinez-lacaci, L., y col., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los miembros de la familia de las Fosfatidil inositol-3 Quinasas, entre ellos los bloqueantes de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku, también son útiles en la presente invención. Dichas quinasas se analizan en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. y col., *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Además, son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización de mio-inositol tales como los bloqueantes de la fosfolipasa C y los análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señal se describen en Powis, G. y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.*, Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de las rutas de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, la geranyl-geranyl transferasa y las CAAX proteasas, así como oligonucleótidos antisentido, las ribozimas y la inmunoterapia. Se ha demostrado que tales inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, actuando, de este modo, como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se analiza en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y *Biochim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Como se menciona anteriormente, los antagonistas de anticuerpos para la unión del ligando del receptor quinasa también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de las rutas de transducción de señales incluyen el uso de anticuerpos humanizados frente al dominio de unión a ligando extracelular del receptor de tirosina quinasas. Por ejemplo, el anticuerpo específico para EGFR Imclone C225 (véase Green, M.C. y col., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo para erbB2 Herceptin® (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast Cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico para VEGFR2 2CB (véase Brekken, R.A. y col., *La inhibición selectiva de la actividad de VEGFR2 mediante un anticuerpo monoclonal anti-VEGF bloquea el crecimiento tumoral en ratones*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Los agentes terapéuticos antiangiogénicos que incluyen inhibidores de la angiogénesis de MEK no receptor pueden ser también útiles. Los agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo bevacizumab anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares [Avastin™], y los compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$, endostatina y angiostatina).

Además, pueden ser útiles en combinación con los compuestos de Fórmula (I) los agentes utilizados en los regímenes inmunoterapéuticos. Los enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, los enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la energía de los linfocito T, enfoques que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

Los agentes terapéuticos utilizados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido de bcl-2) también pueden utilizarse en la combinación de la presente invención.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasas llamada quinasas dependientes de ciclina (las CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas, controla la progresión a través del ciclo celular eucariótico. La activación coordinada y la inactivación de distintos complejos ciclina/CDK son necesarias para la progresión normal a través del ciclo celular. Se encuentran en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, los ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6, y los inhibidores de las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

- 5 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico seleccionado de agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de rutas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina MEK no receptora, agentes inmunoterápicos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.
- 10 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico que sea un agente antimicrotúbulos seleccionado de diterpenoides y alcaloides de la vinca.
- 15 En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un diterpenoide. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un alcaloide de la vinca.
- 20 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico, que es un complejo de coordinación de platino.
- 25 En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es carboplatino. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es vinorelbina. En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel. En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de rutas de transducción de señales.
- 30 En una realización adicional, el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor de una quinasa receptora del factor de crecimiento VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC o c-fms. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina quinasa rafk, akt o PKC-zeta. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de una tirosina quinasa no receptora seleccionada de la familia src de quinasas. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de c-src. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado de inhibidores de la farnesil transferasa y la geranilgeranil transferasa. En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina quinasa seleccionada del grupo que consiste en PI3K.
- 35 En una realización adicional, el inhibidor de rutas de transducción de señales es un inhibidor doble de EGFr/erbB2, por ejemplo, N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil]-2-furil}-4-quinazolinamina.
- 40 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de la señalización del ciclo celular. En otra realización, el inhibidor de la señalización del ciclo celular es un inhibidor de CDK2, CDK4 o CDK6.
- 45 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (por ejemplo, un agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrado con un compuesto de Fórmula (I), son los inmunomoduladores.
- 50 Como se usa en el presente documento, "inmunomoduladores" se refiere a cualquier sustancia, incluidos anticuerpos monoclonales, que afecte el sistema inmunitario. Los inmunomoduladores pueden utilizarse como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA-4 tales como ipilimumab (YERVOY) y anticuerpos anti-PD-1 (Opdivo/nivolumab y Keytruda/pembrolizumab). Otros inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos de ICOS, Los anticuerpos de OX-40, Los anticuerpos de PD-L1, Los anticuerpos de LAG3, Los anticuerpos de TIM-3, anticuerpos de 41BB y anticuerpos de GITR.
- 55 Ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrado con un compuesto de la presente invención son los agentes anti-PD-L1. Los anticuerpos anti-PD-L1 y los procedimientos para fabricarlos son conocidos en la técnica. Dichos anticuerpos contra PD-L1 pueden ser policlonales o monoclonales, y/o recombinantes y/o humanizados. Los ejemplos de anticuerpos para PD-L1 se desvelan en las patentes de Estados Unidos N.º 8.217.149, 8.383.796, 8.552.154, 9.212.224 y 8.779.108, y la solicitud de patente de Estados Unidos. Pub. N.º 20110280877, 2014/0341902 y 20130045201. Los anticuerpos ejemplares adicionales para PD-L1 (también denominados CD274 o B7-H1) y los procedimientos para su uso se desvelan en las patentes de Estados Unidos N.º 7.943.743, 8.168.179; y 7.595.048 documentos WO2014055897, WO2016007235 y la solicitud de patente de Estados Unidos Pub. N.º 20130034559, 20130034559 y 20150274835. Los anticuerpos para PD-L1 se encuentran en desarrollo como agentes inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer.
- En una realización, el anticuerpo contra PD-L1 es un anticuerpo desvelado en la patente de Estados Unidos N.º 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo desvelado en la patente

de Estados Unidos N.º 8.217.149. En otra realización, el anticuerpo contra PD-L1 es un anticuerpo desvelado en la patente de Estados Unidos N.º 8.779.108. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo desvelado en la solicitud de Estados Unidos N.º 8.779.108. En otra realización, el anticuerpo contra PD-L1 es un anticuerpo desvelado en la Solicit. de patente de Estados Unidos Pub. N.º 20130045201. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende las CDR de un anticuerpo desvelado en la Solicit. de patente de Estados Unidos Pub. N.º 20130045201. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (MDX-1105), que se describió en el documento WO 2007/005874. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A (RG7446). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736, que es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 descrito en los documentos WO 2011/066389 y US 2013/034559. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es TECENTRIQ™ (atezolizumab), que es una inmunoterapia para el cáncer anti-PDL1 que se aprobó en los EE. UU. en mayo de 2016 para tipos específicos de cáncer de vejiga. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es YW243.55.S70, que es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634 y la patente de Estados Unidos N.º 8.217.149. En la solicitud de patente PCT WO 2010/077634, se describen ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 útiles para los procedimientos de la presente invención y procedimientos para la preparación de los mismos, WO 2007/005874, WO 2011/066389, patente de Estados Unidos n.º 8.217.149 y el documento US 2013/034559.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de la presente invención son los antagonistas de PD-1.

"Antagonista de PD-1" significa cualquier compuesto químico o molécula biológica que bloquee la unión de PD-L1 expresada en una célula cancerosa a PD-1 expresada en una célula inmunitaria (linfocito T, linfocito B o linfocito NKT) y preferentemente también bloquee la unión de PD-L2 expresada en una célula cancerosa a la PD-1 expresada en células inmunitarias. Los nombres o sinónimos alternativos para PD-1 y sus ligandos incluyen: PDCD1, PD1, CD279 y SLEB2 para PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 y B7-H para PD-L1; y PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc y CD273 para PD-L2. En cualquiera de las realizaciones de los aspectos o realizaciones de la presente invención en las que se va a tratar a un individuo humano, el antagonista de PD-1 bloquea la unión de PD-L1 humano a PD-1 humana, y preferentemente bloquea la unión de PD-L1 y PD-L2 humanos a PD-1 humana. Las secuencias de aminoácidos de PD-1 humana se pueden encontrar en N.º de locus de NCBI: NP_005009. Las secuencias de aminoácidos de PD-L1 y PD-L2 humanas se pueden encontrar en el N.º de locus de NCBI: NP_054862 y NP_079515, respectivamente.

Los antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos de la presente invención incluyen un anticuerpo monoclonal (Acm), o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a PD-1 o PD-L1, y se une preferentemente de forma específica a PD-1 humana o PD-L1 humana. El Acm también puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico, y puede incluir una región constante humana. En algunas realizaciones, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 y, en realizaciones preferentes, la región constante humana es una región constante de IgG1 o IgG4. En algunas realizaciones, el fragmento de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv y Fv.

Los ejemplos de Acm que se unen a PD-1 humana y útiles en los diversos aspectos y realizaciones de la presente invención, se describen en los documentos US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875 y US2011/0271358.

Los Acm anti-PD-1 humana específicos útiles como antagonistas de PD-1 en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen: MK-3475, un Acm IgG4 humanizado con la estructura descrita en WHO Drug Information, Vol. 27, n.º 2, páginas 161-162 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la Figura 6; nivolumab, un Acm IgG4 humano con la estructura descrita en WHO Drug Information, Vol. 27, n.º 1, páginas 68-69 (2013) y que comprende las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera mostradas en la Figura 7; los anticuerpos humanizados h409A11, h409A16 y h409A17, que se describen en el documento WO2008/156712, y AMP-514, que está desarrollando Medimmune.

Otros antagonistas de PD-1 útiles en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la presente invención incluyen una inmunoadhesina que se une de forma específica a PD-1, y se une preferentemente de forma específica a PD-1 humana, por ejemplo, una proteína de fusión que contiene la porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante, tal como una región Fc de una molécula de inmunoglobulina. Los ejemplos de moléculas de inmunoadhesión que se unen específicamente a PD-1 se describen en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342. Las proteínas de fusión específicas útiles como antagonistas de PD-1 en el procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención incluyen AMP-224 (también conocida como B7-DCI_g), que es una proteína de fusión PD-L2-FC y se une a PD-1 humana.

Otros ejemplos de Acm que se unen a la PD-L1 humana, y útiles en el procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención, se describen en los documentos WO2013/019906, WO2010/077634 A1 y US8383796. Los Acm anti-PD-L1 humana específicos útiles como antagonistas de PD-1 en el procedimiento de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención, incluyen MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

KEYTRUDA/pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 comercializado para el tratamiento del cáncer de pulmón por Merck. La secuencia de aminoácidos de pembrolizumab y los procedimientos de uso se desvelan en la Patente de

Estados Unidos N.º 8.168.757.

Opdivo/nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano comercializado por Bristol Myers Squibb dirigido contra el receptor de superficie celular inmunorregulador negativo PD-1 humana (muerte programada-1 o muerte celular programada-1/PCD-1) con actividad de inmunopotenciación. El nivolumab se une y bloquea la activación de PD-1, una proteína transmembrana de la superfamilia de las Ig, por sus ligandos PD-L1 y PD-L2, dando como resultado la activación de los linfocitos T y respuestas inmunitarias mediadas por células contra células tumorales o patógenos. La PD-1 activada regula negativamente la activación de los linfocitos T y la función efectora mediante la supresión de la activación de la ruta PI3K/Akt. Otros nombres para nivolumab incluyen: BMS-936558, MDX-1106 y ONO-4538. La secuencia de aminoácidos de nivolumab y los procedimientos de uso y fabricación se desvelan en la Patente de Estados Unidos N.º 8.008.449.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de Fórmula (I) son los anticuerpos frente a ICOS.

ICOS es un receptor de linfocitos T coestimuladores con relación estructural y funcional con la superfamilia CD28/CTLA-4-Ig (Hutloff y col., "ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", *Nature*, 397: 263-266 (1999)). La activación de ICOS se produce a través de la unión por ICOS-L (B7RP-1/B7-H2). Ni B7-1 ni B7-2 (ligandos de CD28 y CTLA4) se unen o activan a ICOS. Sin embargo, se ha demostrado que ICOS-L se une débilmente tanto a CD28 como a CTLA-4 (Yao S y col., "B7-H2 es un ligando coestimulador para CD28 seres humanos", *Immunity*, 34(5): 729-40 (2011)). La expresión de ICOS parece estar restringida a los linfocitos T. Los niveles de expresión de ICOS varían entre distintos subconjuntos de linfocitos T y según el estado de activación de los linfocitos T. La expresión de ICOS se ha demostrado en TH17 en reposo, linfocitos T auxiliares foliculares (TFH) y T reguladores (Treg); sin embargo, a diferencia de CD28; no se expresa de forma elevada en poblaciones de linfocitos T_{H1} y T_{H2} efectores sin exposición previa (Paulos CM y col., "The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells", *Sci Transl Med*, 2(55): 55ra78 (2010)). La expresión de ICOS se induce de forma elevada en linfocitos T CD4+ y CD8+ efectores después de la activación a través del reconocimiento del TCR (Wakamatsu E, y col., "Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(3): 1023-8 (2013)).

Las CDR para anticuerpos murinos frente ICOS humana que tienen actividad agonista se muestran en el documento PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004). Los anticuerpos frente a ICOS también se desvelan en los documentos WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901 y EP1125585.

Los anticuerpos agonistas frente a las proteínas de unión ICOS o ICOS se desvelan en el documento WO2012/13004, WO 2014/033327, WO2016/120789, US20160215059 y US20160304610. En una realización, los anticuerpos agonistas para ICOS incluyen proteínas de unión a ICOS o porciones de unión a antígeno de las mismas que comprenden uno o más de: la CDRH1 como se expone en la SEQ ID NO: 1; la CDRH2 como se expone en la SEQ ID NO: 2; la CDRH3 como se expone en la SEQ ID NO: 3; la CDRL1 como se expone en la SEQ ID NO: 4; la CDRL2 como se expone en la SEQ ID NO: 5 y/o la CDRL3 como se expone en la SEQ ID NO: 6, o un equivalente directo de cada CDR, en el que un equivalente directo no tiene más de dos sustituciones de aminoácidos en dicha CDR como se desvela en el documento WO2016/120789. En una realización, la proteína de unión a ICOS o porción de unión a antígeno de la misma es un anticuerpo agonista para ICOS que comprende un dominio V_H que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7 y/o un dominio V_L que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 8 como se exponen en el documento WO2016/120789, en el que dicha proteína de unión a ICOS se une específicamente a ICOS humana. En una realización, la proteína de unión a ICOS es un anticuerpo agonista frente a ICOS que comprende un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7 y un dominio V_L que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 8 como se expone en el documento WO2016/120789.

Yervoy (ipilimumab) es un anticuerpo para CTLA-4 completamente humano comercializado por Bristol Myers Squibb. La estructura proteica de ipilimumab y los procedimientos que se utilizan se describen en las patentes de Estados Unidos N.º 6.984.720 y 7.605.238.

CD134, también conocido como OX40, es un miembro de la superfamilia de receptores TNFR que no se expresa constitutivamente en los linfocitos T sin exposición previa en reposo, a diferencia de CD28. OX40 es una molécula coestimuladora secundaria, que se expresa después de las 24 a 72 horas posteriores a la activación; su ligando, OX40L, tampoco se expresa en las células presentadoras de antígeno en reposo, pero si lo hace después de su activación. La expresión de OX40 depende de la activación completa del linfocito T; sin CD28, la expresión de OX40 se retrasa y tiene valores de niveles cuatro veces más bajos. Los anticuerpos de OX-40, las proteínas de fusión de OX-40 y los procedimientos para su uso se desvelan en las patentes de EE. UU. N.º: US 7.504.101; US 7.758.852; US 7.858.765; US 7.550.140; US 7.960.515; WO2012027328; WO2013028231.

En una realización, la proteína de unión al antígeno OX40 se desvela en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), fecha de presentación internacional del 23 de agosto de 2011. En otra realización, la proteína de unión a antígeno comprende las CDR de un anticuerpo desvelado en el documento WO2012/027328

(PCT/US2011/048752), fecha de presentación internacional del 23 de agosto de 2011, o CDR con el 90 % de identidad con las secuencias de CDR desveladas. En una realización adicional, la proteína de unión a antígeno comprende una VH, una VL, o ambas, de un anticuerpo desvelado en el documento WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), fecha de presentación internacional del 23 de agosto de 2011, o una VH o una VL con el 90 % de identidad con las secuencias de VH o VL desveladas.

En otra realización, la proteína de unión al antígeno OX40 se desvela en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), fecha de presentación internacional del 9 de febrero de 2012. En otra realización, la proteína de unión a antígeno comprende las CDR de un anticuerpo desvelado en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), fecha de presentación internacional del 9 de febrero de 2012, o CDR con el 90 % de identidad con las secuencias de CDR desveladas. En una realización adicional, la proteína de unión a antígeno comprende una VH, una VL, o ambas, de un anticuerpo desvelado en el documento WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), fecha de presentación internacional del 9 de febrero de 2012, o una VH o una VL con el 90 % de identidad con las secuencias de VH o VL desveladas. En una realización, la proteína de unión al antígeno OX40 es un anticuerpo agonista aislado frente a OX40 que comprende una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia al menos el 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 como se expone en el documento WO2013/028231 y una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 como se expone en el documento WO2013/028231. En una realización, la proteína de unión al antígeno OX40 es un anticuerpo aislado que comprende una variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 como se expone en el documento WO2013/028231 y una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 como se expone en el documento WO2013/028231.

Por tanto, en una realización, se proporcionan compuestos de Fórmula (I) para su uso en procedimientos de tratamiento de un ser humano que los necesite, que comprenden administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y al menos un inmunomodulador. En una realización, el inmunomodulador se selecciona de un anticuerpo agonista de ICOS, un anticuerpo para OX-40 o un anticuerpo para PD-1. En una realización, el ser humano tiene cáncer. En el presente documento también se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, en combinación con al menos un inmunomodulador para el tratamiento de un ser humano que lo necesite.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, son agentes inmunoestimuladores.

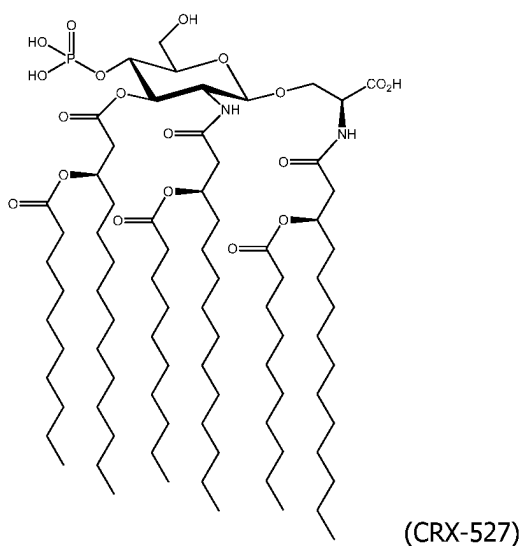
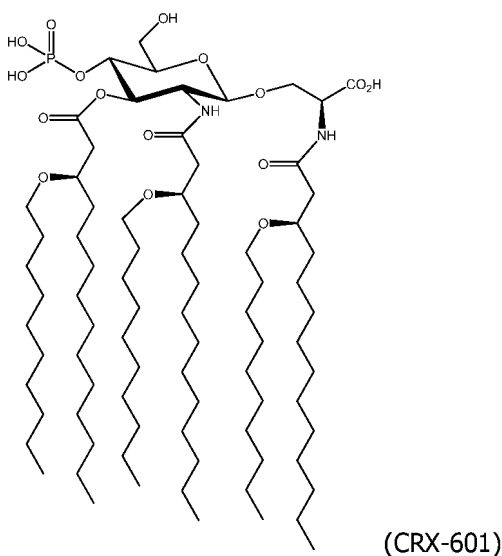
Como se usa en el presente documento, "agente inmunoestimulador" se refiere a cualquier agente que pueda estimular el sistema inmunitario. Como se usa en el presente documento, los agentes inmunoestimuladores incluyen, pero sin limitación, adyuvantes de vacuna, tales como los agonistas de los receptores de tipo Toll, bloqueantes de puntos de control de linfocitos T, tales como Acm para PD-1 y CTL4, y un agonista de puntos de control de linfocitos T, tales como Acm agonistas para OX-40 e ICOS. Como se usa en el presente documento, "agente inmunoestimulador" se refiere a cualquier agente que pueda estimular el sistema inmunitario. Como se usa en el presente documento, los agentes inmunoestimuladores incluyen, pero sin limitación, adyuvantes de vacuna.

La expresión "receptor de tipo Toll" (o "TLR") como se usa en el presente documento se refiere a un miembro de la familia de proteínas de receptores de tipo Toll o un fragmento del mismo que detecta un producto microbiano y/o que inicia una respuesta inmunitaria adaptativa. En una realización, un TLR activa una célula dendrítica (CD). Los receptores de tipo Toll (los TLR) son una familia de receptores de reconocimiento de patrones que se identificaron inicialmente como sensores del sistema inmunitario innato que reconocen los patógenos microbianos. Los TLR reconocen distintas estructuras en microbios, a menudo denominados "los PAMP" (forma siglada de *pathogen associated molecular patterns*: patrones moleculares asociados a patógenos). La unión del ligando a los TLR invoca una cascada de rutas de señalización intracelulares que inducen la producción de factores implicados en inflamación e inmunidad. En los seres humanos, se han identificado diez TLR. Los TLR que se expresan en la superficie de las células incluyen TLR-1, -2, -4, -5 y -6, mientras que TLR-3, -7/8 y -9 se expresan con el compartimento ER. Pueden identificarse subconjuntos de CD humanas basándose en distintos patrones de expresión de TLR. A modo de ejemplo, el subconjunto mielóide o "convencional" de CD (CDm) expresa los TLR 1-8 cuando se estimula, y se produce una cascada de marcadores de activación (por ejemplo, CD80, CD86, MHC clase I y II, CCR7), citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Un resultado de esta estimulación y la expresión resultante es la sensibilización de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos para antígeno. Estas CD adquieren una capacidad potenciada para captar antígenos y presentarlos de forma adecuada a los linfocitos T. Por el contrario, el subconjunto plasmacitoide de CD (CDp) expresa solo TLR7 y TLR9 tras la activación, con la consecuente activación de linfocitos NK, así como de linfocitos T. Como las células tumorales que están muriendo pueden afectar negativamente la función del as CD, se ha sugerido que la activación de CD con agonistas del TLR puede ser beneficiosa para sensibilizar la inmunidad antitumoral en un enfoque de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. Además, se ha sugerido que el tratamiento satisfactorio del cáncer de mama utilizando radiación y quimioterapia precisa la activación de TLR4.

Los agonistas del TLR conocidos en la técnica y que encuentran uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes: Pam3Cys, un agonista de TLR1/2; CFA, un agonista de TLR2; MALP2, un agonista de TLR2; Pam2Cys, un agonista de TLR2; FSL-I, un agonista de TLR-2; Hib-OMPC, un agonista de TLR-2; ácido polinosínico:policitidílico (Poli I:C), un agonista de TLR3; poliadenosina-ácido poliuridílico (poli AU), un agonista de

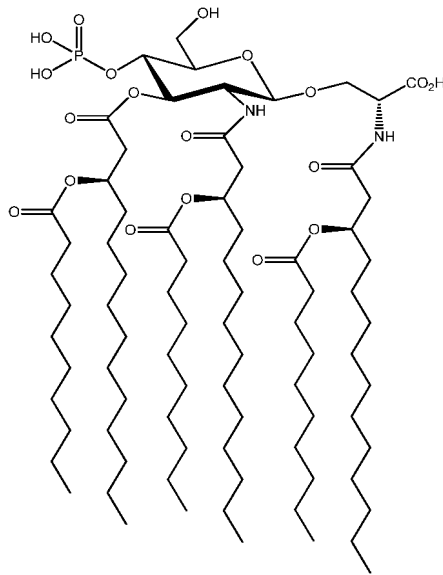
TLR3; ácido policosínico-policitídlico estabilizado con poli-L-lisina y carboximetilcelulosa (Hiltonol), un agonista de TLR3; flagelina bacteriana, un agonista de TLR5; imiquimod, un agonista de TLR7; resiquimod, un agonista de TLR7/8; loxoribina, un agonista de TLR7/8; y dinucleótido CpG no metilado (CpG-ODN), un agonista de TLR9.

- 5 Los agonistas del TLR adicionales conocidos en la técnica y que encuentran uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, fosfatos de aminoalquil glucosaminida (los AGP, forma siglada de *aminoalkyl glucosaminide phosphates*) que se unen al receptor TLR4, se sabe que son útiles como adyuvantes de vacuna y agentes inmunoestimuladores para estimular la producción de citocinas, activar macrófagos, estimular la respuesta inmunitaria innata y aumentar la producción de anticuerpos en animales inmunizados. Un ejemplo de un agonista de TLR4 natural es el LPS bacteriano. Un ejemplo de un agonista de TLR4 semisintético es el monofosforil lípido A (MPL). Los AGP y sus efectos inmunomoduladores a través de TLR4 se desvelan en publicaciones de patente tales como WO 2006/016997, WO 2001/090129 y/o la Patente de Estados Unidos N.º 6.113.918 y se han informado en publicaciones. Se desvelan derivados de AGP adicionales en la patente de Estados Unidos N.º 7.129.219, Patente de Estados Unidos N.º 6.525.028 y Patente de Estados Unidos N.º 6.911.434. Determinados AGP actúan como agonistas de TLR4, mientras que otros son reconocidos como antagonistas de TLR4.
- 10
- 15 En una realización, el agente inmunoestimulador para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención es un agonista de TLR4. En una realización, el agonista de TLR4 se denomina CRX-601 y CRX-527. Sus estructuras se exponen de la siguiente manera:

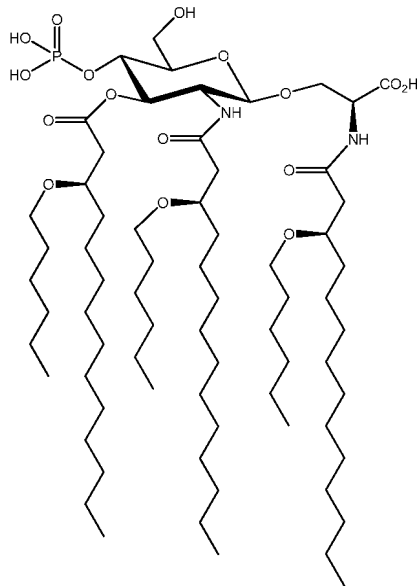


- 20 Adicionalmente, otra realización preferente emplea el agonista de TLR4 CRX 547 que tiene la estructura que se muestra.

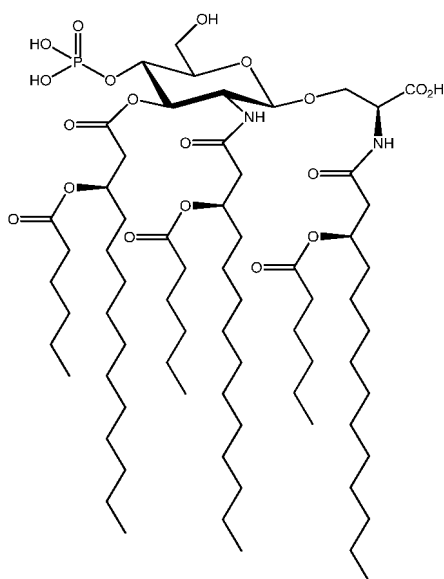
CRX 547



Aún otras realizaciones incluyen los AGP tales como CRX 602 o CRX 526 que proporcionan una mayor estabilidad a los AGP que tienen cadenas de acilo o alquilo secundarias más cortas.



CRX 602



CRX-526

Por tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento de un ser humano que lo necesite, que comprenden administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y al menos un agente inmunoestimulador. En una realización, el agente inmunoestimulador es un agonista de TLR4. En una realización, el agente inmunoestimulador es un AGP. En aún otra realización, el agonista de TLR4 se selecciona de un compuesto que tiene la fórmula CRX-601, CRX-527, CRX-547, CRX-602 o CRX-526. En una realización, el ser humano tiene cáncer. Además, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, en combinación con al menos un agente inmunoestimulador para el tratamiento de un ser humano que lo necesite.

Además de los agentes inmunoestimuladores descritos anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden comprender además otros agentes terapéuticos que, debido a su naturaleza adyuvante, puede actuar para estimular el sistema inmunitario para que responda a los antígenos de cáncer presentes en la célula tumoral (o células tumorales) inactivada. Dichos adyuvantes incluyen, pero sin limitación, lípidos, liposomas, bacterias inactivadas que inducen inmunidad innata (por ejemplo, *Listeria monocytogenes* inactivada o atenuada), composiciones que median la activación inmunitaria innata a través de receptores de tipo (NOD) (los NLR), receptores de tipo gen inducible por ácido retinoico (RIG) I (los RLR) y/o receptores de lectina de tipo C (los CLR). Los ejemplos de los PAMP incluyen lipoproteínas, lipopolipéptidos, peptidoglucanos, zimosano, lipopolisacárido, porinas de *neisseria*, flagelina, profilina, galactoceramida, muramil dipéptido. Peptidoglucanos, los lipoproteínas y los ácidos lipoteicoicos son componentes de la pared celular de las grampositivas. Los lipopolisacáridos se expresan en la mayoría de las bacterias, siendo el MPL un ejemplo. Flagelina se refiere al componente estructural de los flagelos bacterianos que secretan por bacterias patógenas y comensales. rt.-Galactosilceramida (rt.-GalCer) es un activador de los linfocitos T linfocíticos naturales (NKT). El muramil dipéptido es un motivo de peptidoglucano bioactivo común a todas las bacterias.

Debido a sus cualidades como adyuvante, los agonistas del TLR se utilizan preferentemente en combinaciones con otras vacunas, adyuvantes y/o moduladores inmunitarios, y pueden combinarse en diversas combinaciones. Por tanto, en determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento que se unen a STING e inducen la activación de TBKI dependiente de STING, y una célula tumoral inactivada que expresa y secreta una o más citocinas que estimulan la inducción, el reclutamiento y/o la maduración de CD, como se describe en el presente documento, pueden administrarse junto con uno o más agonistas del TLR con fines terapéuticos.

La indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es una enzima inmunosupresora clave que modula la respuesta inmunitaria antitumoral al promover la generación de linfocitos T reguladores y bloquear la activación de linfocitos T efectores, facilitando de este modo el crecimiento tumoral al permitir que las células cancerosas eviten la vigilancia inmunitaria. (Lemos H, y col., Cancer Res. 15 de abril de 2016;76(8):2076-81), (Munn DH, y col., Trends Immunol. marzo de 2016;37(3):193-207). Otros principios activos (agentes antineoplásicos) para su uso en combinación o coadministrados con los compuestos de Fórmula (I) actualmente inventados son los inhibidores de IDO. Epacadostat, ((Z)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[2-(sulfamoylamino)etilamino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida) es un inhibidor oral altamente potente y selectivo de la enzima IDO1, que revierte la supresión inmunitaria asociada a tumores y restablece respuestas inmunitarias antitumorales eficaces. Epacadostat se desvela en la patente de Estados Unidos N.º 8.034.953.

Los ejemplos adicionales de otros agentes terapéuticos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministrados con un compuesto de Fórmula (I) son los inhibidores de CD73, y los agonistas adenosina de A2a y A2b.

En una realización, el compuesto de la invención puede emplearse con otros procedimientos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. En particular, se prevén agentes antivíricos y antibacterianos.

Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en combinación con al menos otro agente terapéutico útil en la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas y víricas. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero sin limitación: inhibidores de la polimerasa tales como los desvelados en el documento WO 2004/037818-A1, así como los desvelados en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los desvelados en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de la proteasa tales como los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecaonavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir y los inhibidores de la proteasa del VHC BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovedina, amdoxovir, elvicitabina, tenofovir disproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato/hemifumarato y agentes similares; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (incluido un agente que tiene actividad antioxidante tal como inmunocal, oltipraz, etc.), tal como la nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, rilpivirina y agentes similares; inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de la integrasa tales como dolutegravir, elvitegravir, raltegravir L-870.180 y agentes similares; inhibidores de la gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores del receptor de quimiocinas tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427.857), TAK449, así como los desvelados en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 y WO 2004/054581, y agentes similares; potenciadores farmacocinéticos tales como cobicistat; inhibidores de la neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueantes de canales iónicos tales como amantadina o rimantadina, y agentes similares; e ARN de interferencia y oligonucleótidos antisentido y tales como ISIS-14803, y agentes similares; agentes antivíricos de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo, los desvelados en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina y agentes similares.

Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos que pueden ser útiles en el tratamiento de las infecciones por herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (HVSK y relacionadas con HVSK) incluyen, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos tales como bleomicina, vinblastina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona, alitretinoína y antraciclinas liposómicas tales como la doxorubicina, daunorrubicina, inmunoterápicos tales como Rituximab, Tocilizumab, Siltuximab y otros tales como Paclitaxel y Rapamicina.

En una realización de la presente invención, el al menos otro agente terapéutico es un agente antimicobacteriano o un antibiótico bactericida. Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden utilizar en combinación con al menos otro agente terapéutico que pueda ser útil en el tratamiento de la infección por TB (*Mycobacterium tuberculosis*) y la tularemia (*Francisella tularensis*) incluyen, pero sin limitación, los agentes orales de primera línea, isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomycin, rifabutina; agentes inyectables que incluyen kanamicina, amikacina, capreomicina, estreptomycin; fluoroquinolonas que incluyen levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina; agentes bacteriostáticos orales, ácido paraaminosalicílico, cicloserina, terizidona, tiamida, protonamida; SQ-109, PNU-100480, rifapentina, linezolid, PA-824, AZD5847, Gatifloxacina, Moxifloxacina, Sirturo (bedaquilina), Delamanid (OPC-67683) y agentes con mecanismo de acción indeterminado en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos, incluyendo clofazimina, linezolid, amoxicilina/davulanato, tioacetazona, imipenem/cilastatina, dosis altas de isoniazida, claritromicina, ciprofloxacina. Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo también se pueden utilizar en combinación con un agente antimicobacteriano (tal como la isoniazida (INH), etambutol (Myambutol®), rifampicina (Rifadin®) y pirazinamida (PZA)), un antibiótico bactericida (tal como rifabutina (Mycobutin®) o rifapentina (Priftin®)), un aminoglucósido (Capreomycin®), una fluoroquinolona (levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina), tioamida (ehionamida), ciclosporina (Sandimmune®), ácido para-aminosalicílico (Paser®), cicloserina (Seromycin®), kanamicina (Kantrex®), estreptomycin, viomicina, capreomicina (Capastat®), bedaquilina fumarato (Sirturo®), oxazolidinona (Sutezolid®), PNU-100480 o delamanid (OPC-67683).

Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden utilizar en combinación con al menos otro agente terapéutico que pueda ser útil en el tratamiento de la *Chlamydia*, incluyen, pero sin limitación, azitromicina, doxiciclina, eritromicina, levofloxacina, ofloxacina.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en combinación con al menos otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento de la infección por plasmodio incluyen, por sin limitación, cloroquina, atovaquonaproguanil, artemeter-lumefantrina, mefloquina, quinina, quinidina, doxiciclina, cindamicina, artesunato, primaquina.

En el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede utilizarse en combinación con un bloqueante de glutamato (Riluzol (Rilutek®)), quinidina (Nuedexta®), anticolinérgicos (amitriptilina®, Artane®, parche de escopolamina (Transderm Scop®)), simpaticomiméticos (pseudoefedrina), mucolíticos (guaifenesina) o analgésicos (tramadol (Ultram®); ketorolaco (Toradol®); morfina; parche de fentanilo (Duragesic®)).

En el tratamiento de la esclerosis múltiple, un compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden utilizarse en combinación con corticoesteroides (prednisona, metilprednisolona), Interferón Beta 1-A (Avonex®, Extavia®, Rebif®, Betaseron®), peginterferón beta-1A (Plegridy®), Glatiramer acetato (Copaxone®); glatiramer acetato (Glatopa®-equivalente genérico de Copaxone); Dimetilfumarato (Tecfidera®); Fingolimod (Gilenya®); teriflunomida (Aubagio®); dalfampridina (Ampyra®); daclizumab (Zinbryta); alemtuzumab (Lemtrada®); natalizumab (Tysabri®); o clorhidrato de mitoxantrona (Novantrone®).

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como adyuvantes para mejorar la respuesta inmunitaria generada frente a cualquier antígeno dado y/o reducir la reactogenicidad/toxicidad en un paciente, en particular, un ser humano, que lo necesite. Como tal, un compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con composiciones de vacuna para modificar, especialmente para potenciar, la respuesta inmunitaria, por ejemplo, aumentando el nivel o la duración de la protección y/o permitiendo una reducción de la dosis antigénica.

Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en combinación con una o más vacunas o antígenos inmunogénicos útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas. Dichas vacunas o antígenos inmunogénicos incluyen, pero sin limitación, proteínas o partículas procedentes de patógenos tales como virus atenuados, partículas víricas y proteínas víricas normalmente utilizadas como sustancias inmunogénicas. Los ejemplos de virus y antígenos víricos incluyen, por sin limitación, poliovirus, *Coronaviridae* y coronavirus, *Rinovirus* (todos los subtipos), Adenovirus (todos los subtipos), Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, papilomavirus humano (incluidos todos los subtipos), virus de la rabia, virus linfotrópico de linfocitos T humano (todos los subtipos), virus de la rubéola, virus de las paperas, virus de Coxsackie A (todos los subtipos), virus de Coxsackie B (todos los subtipos), enterovirus humanos, herpesvirus, incluido el citomegalovirus, virus de Epstein Barr, herpesvirus humanos (todos los subtipos), virus del herpes simple, virus de la varicela zóster, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (todos los subtipos), virus de Epstein Barr, reovirus (todos los subtipos), filovirus, incluidos el virus de Marburgo y el virus del Ébola (todas las cepas), arenavirus, incluido el virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de Lassa, virus de Junín y virus Machupo, arbovirus, incluido el virus del Nilo Occidental, virus del dengue (todos los serotipos), virus de Zika, virus de la fiebre por garrapatas de Colorado, virus Sindbis, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Orthomyxoviridae*, poxvirus, incluido el ortopoxvirus (virus de la viruela, virus de la viruela del mono, virus de la variolovacuna, virus de la viruela vacuna), yatapoxvirus (virus tanapox, virus del tumor de mono Yaba), parapoxvirus, molluscipoxvirus, fiebre amarilla, Hantavirus, incluido Hantaan, Seúl, Dobrava, Sin nombre, Puumala y Saaremaa tipo Dobrava, virus paragripal humano y virus de la gripe (todos los tipos), virus de la gripe H1N1 y de la gripe porcina, virus respiratorio sincitial (todos los subgrupos), rotavirus, incluidos rotavirus humanos A-E, rotavirus bovino, rotavirus del mono rhesus, poliomavirus, incluido el virus de simio 40, virus JC, virus BK, coltivirus, virus de eyach, calciviruses y *Parvoviridae* incluyendo dependovirus, parvovirus y eritrovirus.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición antigénica y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se proporciona adicionalmente una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición antigénica y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden utilizar en combinación con al menos otro agente terapéutico que pueda ser útil en la prevención o el tratamiento de infecciones vírica, por ejemplo, terapias inmunitarias (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de los receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides o AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

Un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con otros agentes antiinflamatorios, incluidos los corticoesteroides orales o tópicos, agentes anti-TNF, preparaciones de ácido 5-aminosalicílico y mesalamina, hidroxicloroquina, tiopurinas, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de la calcineurina, ácido micofenólico, inhibidores de mTOR, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, agentes biológicos antiinflamatorios, incluidos productos biológicos anti-IL6, agentes anti-IL1, productos biológicos anti-IL17, anti-CD22, agentes anti-integrina, anti-IFNa, productos biológicos anti-CD20 o CD4, y otros inhibidores de citocinas o productos biológicos para receptores o de linfocitos T o linfocitos B o interleucinas.

Por ejemplo, en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y trastornos lúpicos relacionados, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con al menos otro agente terapéutico, incluyendo, un corticoesteroide (tal como prednisolona (Delatsone®, Orapred, Millipred, Ominpred, Econopred, Flo-Pred), un agente inmunosupresor (tal como metotrexato (Rhumetrex®, Trexall®), dexametasona (Decadron®, Solurex®), Micofenolato de mofetilo (Cellcept®),

Tacrolimus®, Sirolimus®), terapia con linfocitos B (belimumab (Benlysta®), inhibidor de linfocitos B (Atacept®, Apratumab® (anti-CD22), SBI-087 (anti-CD20), un anticuerpo anti-BAFF (LY2127399, A623), Velcade®), azathioprine (Azasan®, Imuran®), triamcinolona (Clinacort®, Kenalog-10®), hidroxiclороquina (Plaquenil®), talidomida (Immunoprin®, Contergan®), terapia de inmunoglobulinas (HyQiva®, Flebogamma®, Gamunex®, Privigen®, Gammagard®), terapia anti-interferón alfa (Rontalizumab®, Sifalimumab®, AGS-009®, IFN Kinoid), Bloqueante de TLR7 y TLR9 (IMO-3100), terapias anti-citocinas (anti-IL6 (CNTO-136), anti-interferón-gamma (AMG811), terapia inmunomoduladora (Lupuzor™, Abatacept, Orenicia®, AMG557, Laquinimod, Paquinimod, Leflunomida, anti-ICOS (Medi-570), anticuerpo anti-ligando de CD40 (CDP7657)) y/o un inhibidor de la agregación plaquetaria (aspirina).

En el tratamiento de la vasculitis y enfermedades con inflamación de vasos sanguíneos de tamaño pequeño o mediano, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con agentes alquilantes (ciclofosfamida, Cytoxan®), anticuerpo anti-reumático anti-CD20 (Rituxan®, Rituximab®) y los inhibidores anti-TNFa (Etanercept®).

En el tratamiento de la psoriasis, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con ixekizumab, tildrakizumab (MK-3222) o secukinumab (AIN457).

En una realización de la presente invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un corticoesteroide inhalado, un agonista beta de acción prolongada, una combinación de un corticoesteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada, un agonista beta de acción corta, un modificador de leucotrienos, un anti-IgE, un broncodilatador de metilxantina, un inhibidor de mastocitos y un antagonista muscarínico de acción prolongada. Por ejemplo, en el tratamiento del asma, un compuesto que inhibe STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un corticoesteroide inhalado ((CI) tal como propionato de fluticasona (Flovent®), dipropionato de beclometasona (QVAR®), budesonida (Pulmicort), trimcinolona acetónida (Azmacort®), flunisolida (Aerobid®), futorato de mometasona (Asmanex® Twisthaler®) o ciclesonida (Alvesco®)), un agonista beta de acción prolongada ((ABAP) tal como el fumarato de formoterol (Foradil®), xinafoato de salmeterol (Serevent®)), una combinación de un CI y un ABAP (tal como el furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta®)), inhalación de formoterol/budesonida (Symbicort®), dipropionato de beclometasona/formoterol (Inuvair®) y propionato de fluticasona/salmeterol (Advair®), un agonista beta de acción corta ((ABAC) tal como el sulfato de albuterol (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, solución de inhalación AccuNeb®), tartrato de levalbuterol (Xopenex® HFA), bromuro de ipratropio/albuterol (Combivent® Respimat®), bromuro de ipratropio (Atrovent® HFA), un modificador de leucotrienos (tal como montelukast sódico (Singulair®), zafirlukast (Accolate®) o zileuton (Zyflo®) y anti-IgE (tal como omalizumab (Xolair®)), un broncodilatador de metilxantina (tal como la teofilina (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophyllate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theodear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyll®), un inhibidor de mastocitos (tal como cromulyn de sodio (Nasal crom®) y nedocromil de sodio (Tilade®)), un antagonista muscarínico de acción prolongada ((AMAP) tal como mometasona furoato/formoterol fumarato dihidrato (Dulera®)).

Otros agentes que pueden ser adecuados para su uso en terapia combinada en el tratamiento del asma incluyen un inhibidor de la proteína tirosina quinasa (masitinib), antagonista del receptor de prostanoides-D/CRTH2 (AMG 853), indacaterol (Arcapta® Neohaler®), un aerosol de inhalación de epinefrina (E004), furoato de fluticasona/propionato de fluticasona, polvo de inhalación de vinanterol/furoato de fluticasona (Relovair™), propionato de fluticasona/eformoterol fumarato deshidratado (Flutiform®), reslizumab, inhalación de salbutamol en polvo seco, bromuro de tiotropio (Spiriva® HandiHaler®), formoterol/budesonida (Symbicort® SMART®), furoato de fluticasona (Veramyst®), VR506 de Vectura, lebrikizumab (RG3637), una combinación de inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-3 y (PDE)-4 (RPL554).

En una realización de la presente invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un agonista beta de acción prolongada, un antagonista muscarínico o anticolinérgico inhalado de acción prolongada, un inhibidor de fosfodiesterasa, una combinación de un agonista beta de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado, un agonista beta de acción corta y un corticoesteroide inhalado. Por ejemplo, en el tratamiento de la EPOC, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en combinación con un ABAP (tal como xinafoato de salmeterol (Serevent), umeclidinio/vilanterol (Anoro Ellipta®), umeclidinio (Incruse Ellipta®), tartrato de aformoterol (Brovana®), polvo de inhalación de fumarato de formoterol (Foradil®), maleato de indacaterol (Arcapta® Neohaler®) o propionato de fluticasona/eformoterol fumarato deshidratado (Flutiform®)), un anticolinérgico inhalado de acción prolongada (o antagonista muscarínico, tal como bromuro de tiotropio (Spiriva®) y bromuro de aclidinio (Tudorza® Pressair®), un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE-r) (tal como roflumilast, Daliresp®), una combinación de CI/ABAP (tal como el furoato de fluticasona y vilanterol (Breo Ellipta®)), propionato de fluticasona/salmeterol (Advair®), budesonida/formoterol (Symbicort®), mometasona/formoterol (Dulera®), bromuro de ipratropio/sulfato de albuterol (Duoneb®, Atrovent®), albuterol/ipratropio (Combivent Respimat®)), un ABAC (tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y sulfato de albuterol (ProAir®, Proventil®)) y un CI (tal como budesonida (Pulmicort®) y propionato de fluticasona (Flovent®), dipropionato de beclometasona (QVAR®).

Otros agentes que pueden ser adecuados para su uso en terapia combinada en el tratamiento de la EPOC incluyen

SCH527123 (un antagonista de CXCR2), bromuro de glucopirronio ((NVA237) Seebri® Breezhaler®), bromuro de glucopirronio y maleato de indacaterol ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), glicopirrolato y fumarato de formoterol (PT003), maleato de indacaterol (QVA149), olodaterol (Striverdi® Respimat®), tiotropio (Spiriva®)/olodaterol (Striverdi® Respimat®) e inhalación de aclidinio/formoterol.

5 En una realización de la presente invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un corticoesteroide oral, globulina anti-timocitos, talidomida, clorambucilo, un bloqueante de los canales de calcio, un emoliente tópico, un inhibidor de la ECA, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del receptor de endotelina 1, un agente antifibrótico, un inhibidor de la bomba de protones o imatinib, ARG201 y tocilizumab. Por ejemplo, en el tratamiento de la esclerodermia generalizada, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un corticoesteroide oral (tal como prednisolona (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), un agente inmunosupresor (tal como metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®), ciclosporina (Sandimmune®), globulina anti-timocitos (Atgam®), micofenolato de mofetilo (Cellcept®), ciclofosfamida (Cytosan®), FK506 (tacrólimus), talidomida (Thalomid®), clorambucilo (Leukeran®), azatioprina (Imuran®, Azasan®)), un bloqueante de los canales de calcio (tal como nifedipina (Procardia®, Adalat®) o nifedipina (Cardene®), un emoliente tópico (pomada de nitroglicerina), un inhibidor de la ECA (tal como lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltiazem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como fluoxetina (Prozac®)), un inhibidor del receptor de endotelina 1 (tal como bosentan (Tradeer®) o epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)), un agente antifibrótico (tal como las colchicinas (Colcrys®), ácido para-aminobenzoico (PABA), dimetilsulfóxido (DMSO) y D-penicilamina (Cuprimine®, Depen®), interferón alfa e interferón gamma (INF-g)), un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol (Prilosec®), metoclopramida (Reglan®), lansoprazol (Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®) o imatinib (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), belimumab (Benlysta®), tocilizumab (Actema®).

25 En el tratamiento del síndrome de Sjögren, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con agentes antirreumáticos (hidroxicloroquina y Plaquenil®, Ridaura®, Kineret®), agonistas colinérgicos (Salagen®, Evoxac®), un inhibidor de JAK (Xeljanz® y tratamientos anti-TNFa (Remicade®, Humira®, Enbrel®, Cimzia®, Simponi®).

30 En una realización de la presente invención, el al menos otro agente terapéutico es un factor de crecimiento neurotrófico ciliar o un agente de transferencia génica. Por ejemplo, en el tratamiento de la retinosis pigmentaria, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un factor de crecimiento neurotrófico ciliar (NT-501-CNTF) o un agente de transferencia génica, UshStat®.

35 En una realización de la presente invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de una vacuna para la gripe inactivada trivalente (IIV3), una vacuna para la gripe inactivada tetravalente (IIV4), una vacuna para la gripe recombinante trivalente, una vacuna para la gripe atenuada elaborada con virus vivos tetravalente, un agente antivírico o vacuna inactivada contra la gripe. Por ejemplo, en el tratamiento de la gripe, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con una vacuna para la gripe inactivada trivalente (IIV3) (tal como Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), una vacuna para la gripe inactivada tetravalente (IIV4) (tal como Fluarix® Quadrivalent, Flulaval® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent), una vacuna para la gripe recombinante trivalente (tal como FluBlok®), una vacuna para la gripe atenuada tetravalente (tal como FluMist® Quadrivalent, un agente antivírico (tal como oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®), rimantadina (Flumadine®) o amantadina (Symmetrel®), o Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel o VaxiGrip®).

45 En el tratamiento de la infección por estafilococo, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en combinación con un antibiótico (tal como cefalosporina lactama β (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, etc), nafcilina (Unipen®), una sulfonamida (sulfametoxazol y trimetoprima (Bacrim®, Septra®), sulfasalazina (Azulfidine®), acetil sulfisoxazol (Gantrisin®), etc.) o vancomicina (Vancocin®)).

50 En una realización de la presente invención, el al menos otro agente terapéutico se selecciona de un inmunomodulador tópico o inhibidor de calcineurina, un corticoesteroide tópico, un corticoesteroide oral, un interferón gamma, un antihistamínico o un antibiótico. Por ejemplo, en el tratamiento de la dermatitis atópica, un compuesto que modula STING, en particular un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con un inmunomodulador tópico o un inhibidor de la calcineurina (tal como pimecrólimus (Elidel®) o pomada de tacrólimus (Protopic®)), un corticoesteroide tópico (como la hidrocortisona (Synacort®, Westcort®), betametasona (Diprolene®), flurandrenolida (Cordan®), fluticasona (Cutivate®), triamcinolona (Kenalog®), fluocinonida (Lidex®) y clobetasol (Temovate®)), un corticoesteroide oral (tal como hidrocortisona (Cortef®), metilprednisolona (Medrol®) o prednisolona (Pediapred®, Prelone®), un inmunosupresor (tal como ciclosporina (Neoral®) o interferón gamma (Alferon N®, Infergen®, Intrón A, Roferon-A®)), un antihistamínico (para el prurito, tal como Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), un antibiótico (tal como los derivados de penicilina flucloxacilina (Floxapen®) o dicloxacilina (Dynapen®), eritromicina (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®, etc.)), un agente inmunosupresor no esteroideo (tal como azatioprina (Imuran®, Azasan®), metotrexato (Rhuematrex®, Trexall®),

ciclosporina (Sandimmune®) o micofenolato de mofetilo (CellCept®).

Los compuestos de la invención también pueden formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener un anticuerpo (o anticuerpos) o un fragmento (o fragmentos) de anticuerpo, o un componente antigénico que incluye pero sin limitación, una proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus o partículas similivíricas, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante, incluyendo, entre otros, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones lípido A y derivados, glucolípidos, otros agonistas del TLR tal como el ADN CpG o agentes similares, citocinas tales como GMCSF o IL-12, o agentes similares.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se proporciona adicionalmente una composición de vacuna que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o composición antigénica.

Una "cantidad eficaz" terapéuticamente significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesite, es suficiente para modular la actividad de STING de forma que se reduzca, alivie o prevenga una enfermedad que está mediada por esa actividad. La cantidad de un compuesto dado, que corresponderá a dicha cantidad, variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (pCIso), la eficacia (CEso) y la semivida biológica del compuesto particular), la enfermedad y su gravedad, los datos (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero, sin embargo, puede determinarla de manera habitual el experto en la materia. Asimismo, la duración del tratamiento y el período de tiempo de administración (período de tiempo entre las dosificaciones y el momento de las dosificaciones, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variará de acuerdo con los datos del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, el peso), del compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, las propiedades farmacocinéticas), la enfermedad o trastorno y su gravedad, y la composición y procedimiento específicos utilizados, pero, no obstante, esto puede determinarlo un experto en la materia.

El término "que trata" o "tratamiento" significa al menos la mitigación de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los procedimientos de tratamiento para la mitigación de una enfermedad o trastorno incluyen el uso de los compuestos en la presente invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo, para el retardo, terapia o cura de una enfermedad o trastorno mediado por STING, como se describe anteriormente. En una realización, "tratar" "que trata" o "tratamiento", en referencia al cáncer, se refiere a aliviar el cáncer, eliminar o reducir uno o más síntomas del cáncer, ralentizar o eliminar la progresión del cáncer y retrasar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado.

"Prevenir", "que previene" o "prevención", se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir la probabilidad de aparición o retrasar la aparición de una enfermedad o manifestación biológica de la misma. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando un sujeto se considera en alto riesgo de desarrollar cáncer, como cuando un sujeto tiene marcados antecedentes familiares de cáncer o cuando un sujeto ha estado expuesto a un carcinógeno.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquiera vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. Administración parenteral se refiere a vías de administración distintas a la entérica, transdérmica o por inhalación, y normalmente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalada por la boca o por las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel.

Además de las vías de administración descritas anteriormente, adecuadas para el tratamiento en oncología, las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por inyección intratumoral o peritumoral. Se espera que la inyección intratumoral o peritumoral de un compuesto de la presente invención directamente dentro o adyacente a un único tumor sólido suscite una respuesta inmunitaria que puede atacar y destruir las células cancerosas en todo el cuerpo, reduciendo sustancialmente y en algunos casos eliminando permanentemente el tumor del sujeto enfermo. La activación del sistema inmunitario de esta manera para destruir tumores en un sitio remoto se conoce comúnmente como efecto abscopal y se ha demostrado en animales con múltiples modalidades terapéuticas, (van der Jeught, y col., Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381). Una ventaja adicional de la administración local o intratumoral, o peritumoral, es la capacidad de lograr una eficacia equivalente a dosis mucho más bajas, minimizando o eliminando así los sucesos adversos que pueden observarse a dosis sistémicas mucho más altas (Marabelle, A., y col., Clinical Cancer Research, 2014, 20(7), pág. 1747-1756).

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis

pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas del compuesto, tales como la absorción, la distribución y la semivida, lo que puede determinar el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración de la administración de tales regímenes, para un compuesto de la invención, dependen de la enfermedad o trastorno a tratar, la gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar, la edad y el estado físico del paciente a tratar, los antecedentes médicos del paciente a tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la materia. Además, los expertos en la materia entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden precisar ajustes según la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o en el tiempo a medida que un paciente individual necesita un cambio. El intervalo de dosificaciones diarias totales varía de 1 mg a 2000 mg, preferentemente, el intervalo de dosificaciones diarias totales varía de 1 mg a 250 mg.

Para su uso en terapia, los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma agrupada en la que pueda extraerse una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y luego administrarse al paciente, tal como con polvos, jarabes y soluciones para inyección. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, se pueden administrar uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de Fórmula (I) o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Cuando se prepara en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

Como se proporciona en el presente documento, las formas de dosificación unitarias (composiciones farmacéuticas) que contienen de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la invención pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, preferentemente una, dos o tres veces al día, y más preferentemente, una o dos veces al día, para efectuar el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por STING.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen normalmente un compuesto de la invención. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales, (por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos).

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente puede ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de manera que se impiden las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administran a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente, evidentemente, debe tener una pureza suficientemente alta para que sea farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente se formularán en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Las formas de dosificación convencionales incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, bolsitas y sellos; (2) administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación, tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica, tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente adecuados aceptables variarán en función de la forma de dosificación particular escogida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular que puedan servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el porte o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para afianzar el cumplimiento por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes granulantes, agentes de recubrimiento, agentes

humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas, dependiendo de cuánto está presente el excipiente en la formulación y de qué otros ingredientes están presentes en la misma.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen varios recursos disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos comúnmente utilizados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco. Por ejemplo, los comprimidos pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales y se formulan de la siguiente manera: Compuesto, 5 mg; celulosa microcristalina, 100 mg; Lactosa, 100 mg; Glicolato de almidón de sodio, 30 mg; Estearato de magnesio, 2 mg; peso total 237 mg. Las cápsulas se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales y se formulan de la siguiente manera: Compuesto, 15 mg; Almidón seco, 178 mg; Estearato de magnesio, 2 mg; peso total 195 mg.

Ha de comprenderse que los compuestos de la presente invención también pueden formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener un anticuerpo (o anticuerpos) o un fragmento (o fragmentos) de anticuerpo, o un componente antigénico que incluye pero sin limitación, una proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus completos, inactivados o fragmentados, o partículas similitivíricas, proteínas recombinantes o fragmentos antigénicos de las mismas, opcionalmente, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante, incluyendo, entre otros, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, saponinas, preparaciones lípido A y derivados, glucolípidos, liposomas, agonistas del TLR tal como el ADN CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF o IL-12, o agentes similares.

Determinados compuestos de la invención pueden ser inmunomoduladores potentes y, por consiguiente, se debe tener cuidado en su manejo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la presente invención, sino más bien proporcionar guía al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin apartarse del ámbito de la invención.

Debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden ser potentes inmunomoduladores y, en consecuencia, se debe tener cuidado en su manejo.

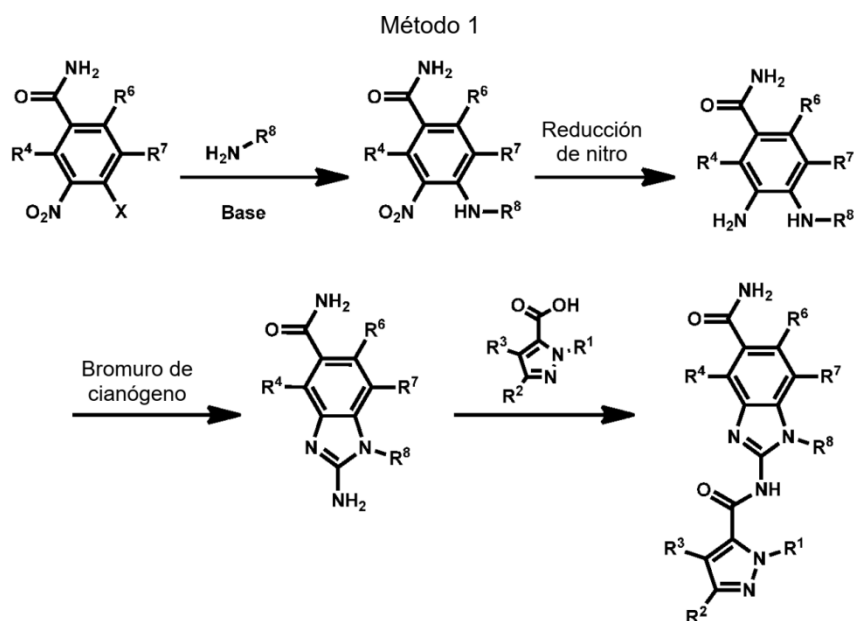
Las reacciones descritas en el presente documento son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una diversidad de diferentes grupos sustituyentes (por ejemplo, R¹, R², etc.), tal como se definen en el presente documento. El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente particular no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que es estable a las condiciones de reacción. Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger los distintos sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic

Synthesis' (4ª edición, J. Wiley y Sons, 2006). A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación.

Ciertos compuestos intermedios descritos en el presente documento forman otro aspecto más de la invención.

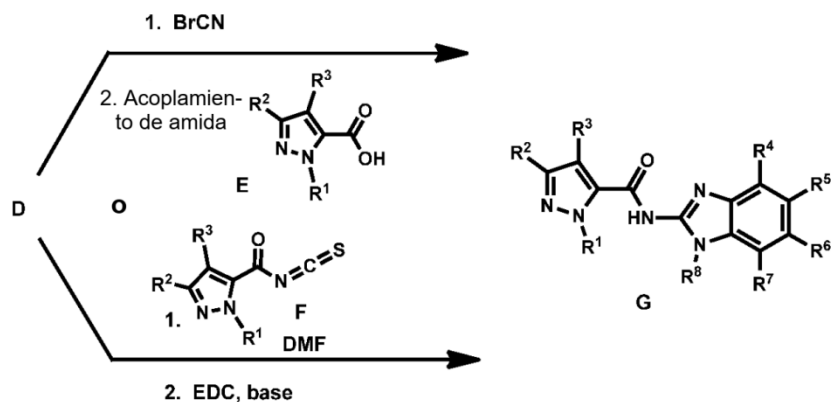
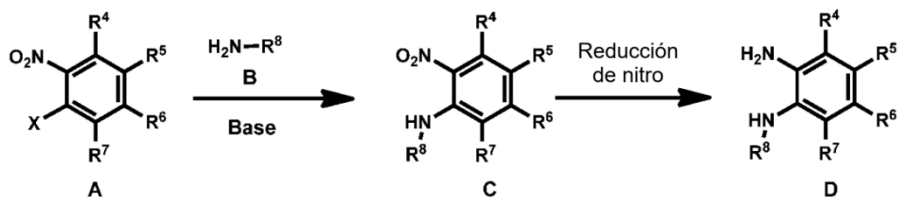
Procedimientos sintéticos generales

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando procedimientos sintéticos ilustrados en los esquemas de reacción siguientes, que se pueden adaptar con facilidad para preparar otros compuestos de la presente invención aprovechando el conocimiento de un experto en la química orgánica. La síntesis proporcionada en estos esquemas es aplicable para producir compuestos de la invención que tienen una diversidad de grupos R diferentes empleando precursores apropiados, que se protegen de manera adecuada si es necesario, para conseguir compatibilidad con las reacciones indicadas en el presente documento. La posterior desprotección, cuando se necesita, proporciona compuestos de la naturaleza generalmente desvelada. Aunque los esquemas se muestran solamente con compuestos de fórmula (I-N), (I-P) o (I), estos son ilustrativos de procedimientos que se pueden usar para fabricar los compuestos de la invención. Los intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes en forma de sales.
- 10
- 15 **Procedimiento 1:** Una nitro-halo benzamida sustituida de manera apropiada se trata con una amina y una base o con condiciones de acoplamiento mediadas por metal para proporcionar una nitro anilina. La posterior reacción del grupo nitro mediante condiciones apropiadas proporcionará una dianilina sustituida asimétricamente. La reacción con bromuro de cianógeno proporciona un aminobenzimidazol. El acoplamiento de péptidos entre el aminobenzimidazol y un ácido pirazol genera el amidobenzimidazol.



- 20
- 25 **Procedimiento 2:** La adición de una amina sustituida de manera apropiada (B) al halonitrofenilo A, preparado por procedimientos conocidos por un experto en la técnica, proporcionará la nitroanilina C. La reducción nitro proporciona una bisanilina D, que se puede convertir en un amidobenzimidazol (G) mediante uno de dos procedimientos: 1) Tratamiento con bromuro de cianógeno para proporcionar un bisaminobenzimidazol seguido de acoplamiento de amida con un ácido pirazol tal como E o 2) Tratamiento con el isotiocianato (F) hasta que se completa la reacción, después adición de EDC (u otro reactivo de acoplamiento adecuado) y trietilamina (u otra base adecuada) y la reacción se agita hasta que se completa. Cuando están presentes grupos funcionales adecuados en G, será posible más funcionalización de estos grupos para proporcionar compuestos adicionales.

Método 2



Se apreciará que en cualquiera de las vías descritas con anterioridad, el orden preciso de las etapas sintéticas por el que los diversos grupos y restos se introducen en la molécula puede variar. Será responsabilidad del profesional en la técnica asegurarse que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se verán afectados por transformaciones y reacciones posteriores y seleccionar el orden de las etapas sintéticas en consecuencia.

Los nombres de los compuestos intermedios y finales descritos en el presente documento se generaron usando los programas informáticos de denominación ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In inside de Perkin Elmer E-Notebook o MarvinSketch 5.11.4_b82 (Chemaxon).

Los expertos en la técnica apreciarán que en determinados casos estos programas pueden nombrar un compuesto representado estructuralmente en forma de un tautómero o isómero de ese compuesto. Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado o a un compuesto representado estructuralmente se pretende que abarque todos los tautómeros o isómeros de dichos compuestos y cualquier mezcla de tautómeros y/o isómeros de los mismos.

Las definiciones para las condiciones de análisis de la CLEM enumeradas a continuación se aplican a todos los compuestos.

Procedimiento de CLEM	Procedimiento de CLEM A		
Longitud de onda	214 nm y 254 nm		
Instrumento	Agilent 1200-6110		
Columna	Halo C18 4,6 x 50 um		
Caudal	1,8 ml/min		
Procedimiento de gradiente	Tiempo (min)	ACN (FA al 0,05 %)	H ₂ O (FA al 0,05 %)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2,5	5	95

Procedimiento de CLEM	Procedimiento de CLEM B		
Longitud de onda	214 nm y 254 nm		
Instrumento	Shimadzu 2020		
Columna	Halo C18 4,6 x 50 um		
Caudal	1,5 ml/min		
Procedimiento de gradiente	Tiempo (min)	ACN (FA al 0,05 %)	H ₂ O (FA al 0,05 %)
	0	5	95

ES 2 781 474 T3

	1	95	5
	4	95	5
	4,5	5	95
	5	5	95

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM C

	Instrumentación		
CL:	Shimadzu 10Avp (controlador, bombas y detector UV)		
UV:	Shimadzu 10AVp (214 nm)		
ELS:	Sedere Sedex 75C (45C)		
EM:	PE Sciex Single Quadrupole 150EX		
	Polaridad (positiva); Modo (perfil); Tiempo de escaneo (0,33 s); Etapa (0,2 m/z)		
	Capilar V (5500); Cono V (25-45)		
<hr/>			
	q Waters ZQ Single Quadrupole		
	Polaridad (positiva); Modo (continuo); Tiempo de escaneo (0,25 s)		
	Capilar V (3500); Cono V (25-35)		
Automuestreador:	CTC Leap; Bucle 3 ul; volumen de inyección predeterminado= 2 ul (predeterminado)		
Columna:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula 1,9 u)		
Calentador:	Phenomenex 50-55 °C		
Disolvente A:	H ₂ O, TFA al 0,02 %		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02 %		
Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Sol. B
	0,02	1,4	4,0
	1,90		95,0
	1,91		4,0
	2,00	Parada	

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM D

	Instrumentación		
CL:	Waters Acquity Binary Solvent Manager, Column Manager 55C		
Automuestreador:	CTC Leap PAL Autosampler		
UV:	Waters Acquity PDA (210-360 nm)		
	(continuación)		
ELS:	Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 75C (45C)		
EM:	Waters Acquity SQD		
	Polaridad (positiva o negativa); Modo (continuo); Tiempo de escaneo (0,15 s)		
	Capilar V (3500); Cono V (25-35);		
Columna:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula 1,9 u.)		
Disolvente A:	H ₂ O, TFA al 0,02 %		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02 %		
Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Sol. B
	0,02	1,6	2,0
	1,90		95,0
	1,91	parada	4,0

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM E

	Instrumentación		
CL:	Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, Column Manager 55C		
Automuestreador:	CTC Leap PAL 3 Autosampler		
UV:	Waters Acquity PDA (210-360 nm)		
ELS:	Waters Acquity ELSD (50C) o Sedere Sedex 85C (45C)		
EM:	Waters Acquity QDa Mass Detector		
	Polaridad (positiva o negativa); Modo (continuo); Tiempo de escaneo (10 Hz)		
	Capilar kV (0,8); Cono V (12);		
Columna:	Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula 1,9 u.)		
Disolvente A:	H ₂ O, TFA al 0,02 %		
Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,02 %		
Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Sol. B %
	0,02	1,6	0,5
	1,90		90 a 95
	1,91	parada	0,5

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM F

ES 2 781 474 T3

A = solución de bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio al 25 %.
B = acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

5 Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM: EM: Waters Acquity SQD or QDa mass detector; Modo de ionización: Exploración alternativa positiva y negativa

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM J

10 El análisis UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i. 1,7 µm de diámetro de empaquetado) a 40 grados centígrados.
Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.
B = solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

15 La detección UV fue una señal sumada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Volumen de inyección: 0,5 ul

Condiciones de EM: EM: Waters Acquity SQD o QDa mass detector; Modo de ionización: Exploración alternativa positiva y negativa

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM K

20 El análisis UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i. 1,7 µm de diámetro de empaquetado) a 40 grados centígrados.
Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1 % v/v de TFA en agua.
B = solución al 0,1 % v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

25 La detección UV fue una señal sumada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Volumen de inyección: 0,5 ul
Condiciones de EM: EM: Waters Acquity SQD o QDa mass detector; Modo de ionización: Electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM L

	Instrumentación
CL:	Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, I-Class Column Manager 55C
Automuestreador:	CTC PAL 3 Autosampler
UV:	Waters Acquity PDA (210-360 nm)
ELS:	Sedere Sedex 85C (45C)

ES 2 781 474 T3

EM: Waters Acquity QDa Mass Detector
 Polaridad (positiva o negativa); Modo (continuo); Tiempo de escaneo (10 Hz)
 Capilar kV (0,8); Cono V (12);

Columna: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1 mm, diámetro de partícula 1,9 u.)
 Disolvente A: H₂O, TFA al 0,02 %
 Disolvente B: MeCN, TFA al 0,02 %

Gradiente:	Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	Sol. B %
	0,02	1,6	0,5
	1,90		95
	1,91		0,5
	2,00	parada	

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM M

El análisis CLEM se realizó en una columna Waters Sunfire C18 (50 mm x 3,0 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetado) a temperatura ambiente en un Agilent 1200 CLAR con un Model 6140 Quad MS. Los disolventes empleados fueron: A = solución al 0,1 % v/v de TFA en agua. B = solución al 0,1 % v/v de TFA en acetonitrilo.

5 El gradiente empleado fue:

Tiempo	Caudal	% de A	% de B
0	1 ml	90	10
2,5	1 ml	0	100
4,2	1 ml	0	100

La detección de onda UV (ancho de banda 8): 220 nm y 254 nm.

Volumen de inyección: 1 µl

Condiciones de EM: EM: Agilent 6140 Quad MS; Modo de ionización: Positiva

Procedimiento de CLEM: Procedimiento de CLEM N

10 El análisis CLEM se realizó en un Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, d.i.

5 µm de diámetro de empaquetado) a temperatura ambiente Agilent 1200 CLAR con un Model 6140 Quad MS

Los disolventes empleados fueron: A = solución al 0,1 % v/v de TFA en agua. B = solución al 0,1 % v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

15

ES 2 781 474 T3

Tiempo	Caudal	% de A	% de B
0	1 ml	90	10
12	1 ml	0	100
13	1 ml	0	100

La detección de onda UV (ancho de banda 8): 220 nm y 254 nm.

Volumen de inyección: 1 μ l

Condiciones de EM: EM: Agilent 6140 Quad MS; Modo de ionización: Positiva

En la presente memoria descriptiva se pueden usar las abreviaturas siguientes:

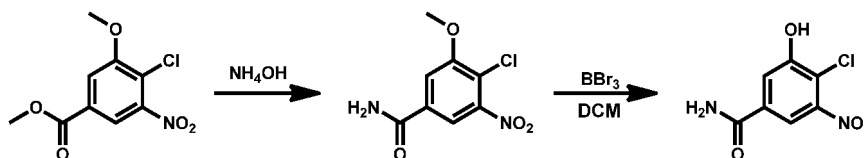
Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BBr ₃	tribomuro de boro
BOC, tBOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
salmuera	cloruro sódico acuoso saturado
BuOH	butanol
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CH ₂ Cl ₂ o DCM	cloruro de metileno o diclorometano
CH ₃ CN o MeCN o ACN	acetonitrilo
CH ₃ NH ₂	metilamina
d	día
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-dicloroetano
DIEA o DIPEA	diisopropil etilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv.	equivalentes
Et	etilo
Et ₃ N o TEA	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FCC	cromatografía en columna ultrarrápida
h, h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	hidroxibenzotriazol
CLAR	cromatografía líquida de alta resolución
ICI	monocloruro de yodo
IPA	alcohol isopropílico
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N',N'</i> -diisopropiletilamina
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KO ^t -Bu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
KOH	hidróxido potásico
CLEM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
LiHDMS	hexametildisilazida de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me	metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto o minutos
EM	espectro de masas
μ W	microondas

(continuación)

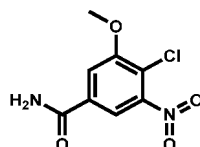
Abreviatura	Significado
NaBH ₄	borohidruro de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
N ₂ H ₂	hidrazina
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NiCl ₂ ·6H ₂ O	cloruro de níquel (II) hexahidrato
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
Ph	fenilo
POCl ₃	cloruro de fosforilo
PSI	libra de fuerza por pulgada cuadrada
FR	fondo redondo
mr o mezcla rxn	mezcla de reacción
ta/TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
mp	material de partida
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMSI	yoduro de trimetilsililo
TMSN ₃	trimetilsilil azida
T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinan-2,4,6-trióxido
t _R o Tr	tiempo de retención
TsOH	ácido p-toluenosulfónico

Preparación 1

4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida



Etapa 1: 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida

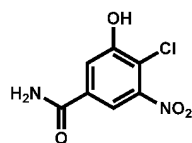


5

Se agitó 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (1000 mg, 4,07 mmol) en NH₄OH (10 ml, 77 mmol) a TA durante 24 h. La temperatura de reacción se elevó después a 50 °C durante 2 h. Se añadieron 2 ml más (~ 3,7 equiv.) de NH₄OH al recipiente. Después de 2 h más en agitación a 50 °C (4 h total) la reacción se enfrió a TA. El sólido se filtró y se aclaró con agua fría. El sólido se secó al vacío y se liofilizó para dar 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (710 mg, 2,99 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 (s a, 1H), 8,06 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,71 min, [M+H]⁺ = 230,9

10

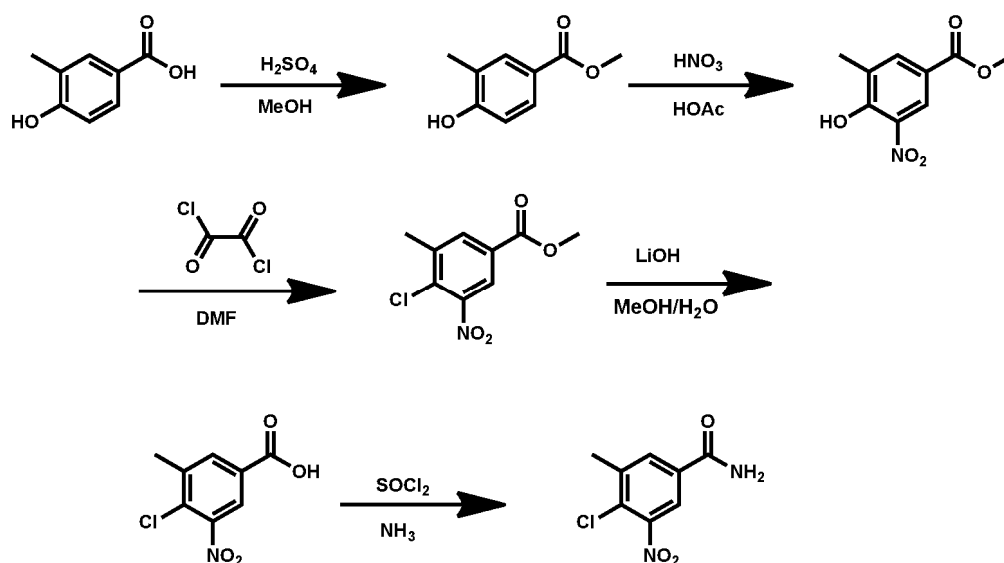
Etapa 2: 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida



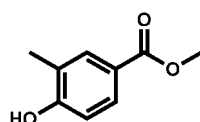
- 5 Se suspendió 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1 g, 4,34 mmol) en DCM seco (15 ml) y se agitó a TA. A la reacción se le añadió BBr_3 (17,4 ml, 1 M en DCM) gota a gota. Se formó rápidamente una suspensión que se agitó durante una noche a TA en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se secaron para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 2,82 mmol, 65 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,53 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s a, 1H). CL-EM (Procedimiento de CLEM D) Tr = 0,60 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,0$

Preparación 2

- 10 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzamida

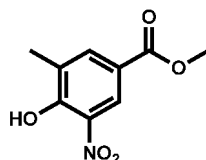


Etapa 1: 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo



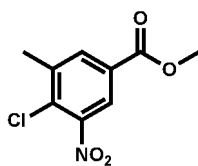
- 15 Una mezcla de H_2SO_4 (16,82 ml, 315 mmol), ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico (40 g, 263 mmol) en MeOH (200 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después se ajustó el valor de pH a 6 con solución acuosa de NaOH (2,5 M). El disolvente se vertió en agua. El sólido se recogió para dar 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (28 g, 168 mmol, 64,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,41 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 167,0$

Etapa 2: 4-hidroxi-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo



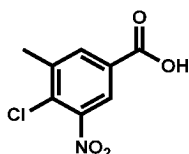
- 20 A una solución en agitación de 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (24 g, 144 mmol) en ácido acético (150 ml) se le añadió ácido nítrico (6,45 ml, 144 mmol) lentamente por debajo de 0 °C. Después, la solución se calentó a TA durante 0,5 h y el sólido se recogió por filtración para dar 4-hidroxi-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo (20 g, 95 mmol, 65,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,60 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212,0$

- 25 Etapa 3: 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo



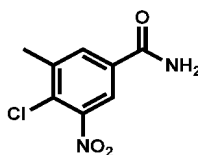
5 Una solución en agitación de 4-hidroxi-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo (20 g, 95 mmol) en DMF (150 ml) se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después se añadió cloruro de oxalilo (24,87 ml, 284 mmol) gota a gota y la solución se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. Después se vertió la solución en agua. El sólido se recogió para dar 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo (15 g, 65,3 mmol, 69,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,66 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230$.

Etapa 4: ácido 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoico



10 Una mezcla de 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo (1500 mg, 6,53 mmol), LiOH (313 mg, 13,07 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a TA durante 18 h. Después se eliminó el MeOH al vacío. El valor del pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico diluido y el sólido se recogió para dar ácido 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoico (1200 mg, 5,57 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,495 min, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 214,0$

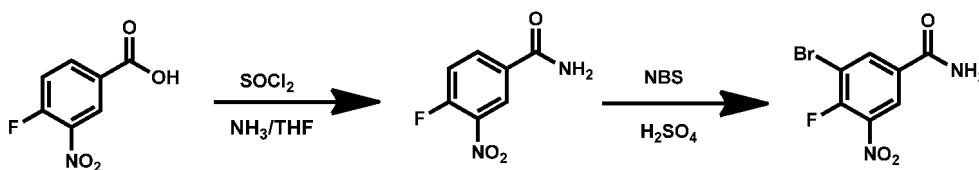
Etapa 5: 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzamida



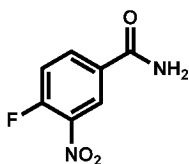
15 Una mezcla de SOCl_2 (12,19 ml, 167 mmol), ácido 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoico (12 g, 55,7 mmol) se calentó a reflujo durante 1 h, después el SOCl_2 se eliminó al vacío. Después se agitó el residuo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF (100 ml) y se añadió una solución de NH_3 en THF (7 M, 50 ml) gota a gota por debajo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de completar la reacción, el disolvente se eliminó para proporcionar 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzamida (11 g, 51,3 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,404 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215,0$

Preparación 3

3-bromo-4-fluoro-5-nitrobenzamida



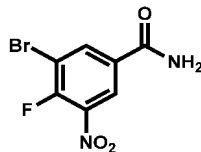
Etapa 1: 4-fluoro-3-nitrobenzamida



25 Una mezcla de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (10 g, 54,0 mmol) en cloruro de tionilo (30 ml) se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, después la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano seco (DCM) (100 ml), se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una solución de amoníaco en THF seco gota a gota a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, después se añadió (50 ml) y el sólido se aisló por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar 4-fluoro-3-nitrobenzamida (9,5 g, 51,6 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,259 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185,0$

30

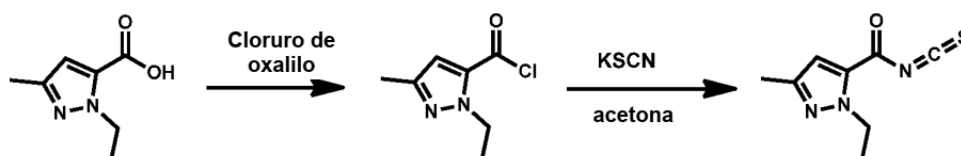
Etapa 2: 3-bromo-4-fluoro-5-nitrobenzamida



5 A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (1 g, 5,43 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (15 ml) se le añadió NBS (1,160 g, 6,52 mmol) a TA. Después, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche (aprox. 18 h). La mezcla de reacción se vertió después sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (12 g, DCM/MeOH = 15/1) para dar 3-bromo-4-fluoro-5-nitrobenzamida (580 mg, 2,205 mmol, 40,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,382 min, [M+H]⁺ = 262,9, 264,9

10 Preparación 4

Isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo

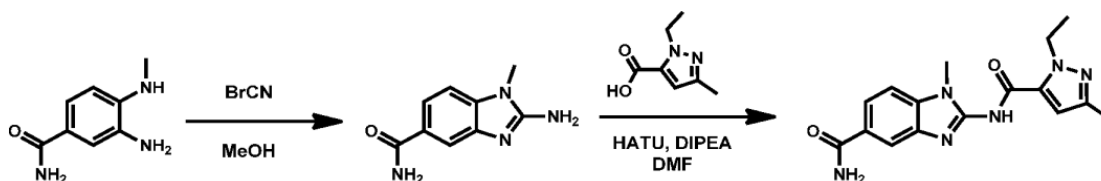


15 A un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (25 g, 162 mmol) y DCM (500 ml). A esta mezcla heterogénea se le añadió DMF (0,1 ml, 1,291 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de oxalilo (15,61 ml, 178 mmol). Durante la adición, se observó burbujeo. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron al vacío y el producto en bruto se co-evaporó dos veces con diclorometano (100 ml cada una). Se asumió un 100 % de rendimiento y el cloruro de (1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo en bruto (28,0 g, 162 mmol, 100 % de rendimiento)) se usó directamente tal cual en la reacción siguiente.

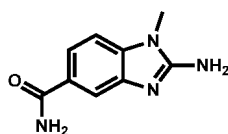
20 A un matraz de fondo redondo de 1 l seco se le añadió KSCN (18,92 g, 195 mmol) y acetona (463 ml). Esta solución homogénea transparente se enfrió a 0 °C. Después de 5 min. en agitación a 0 °C, se añadió cloruro de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (28 g, 162 mmol) en forma de una solución en acetona (25 ml). Una vez se completó la adición, la reacción se dejó en agitación a 0 °C. Después de 1 min, se añadió más KSCN (~2 g) y la reacción se agitó durante 20 min más. En ese momento, se añadieron hexanos (200 ml) a la mezcla de reacción y la solución heterogénea en bruto se concentró al vacío hasta un tercio del volumen. El procedimiento de adición y concentración de hexanos se repitió dos veces (300 ml de hexanos cada vez). Después de la última concentración, se añadieron hexanos (200 ml) y el sólido se eliminó por filtración, se aclaró con hexanos (100 ml). El filtrado de color amarillo claro transparente resultante se concentró y se purificó por cromatografía (columna de sílice Oro de 330 g; eluyendo con EtOAc al 0-20 %/hexanos). El producto deseado se eluye a EtOAc a ~7 %/hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron proporcionando isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (27,5 g, 139 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro transparente. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,77 (s, 1H), 4,54 (c, J=7,10 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,22 Hz, 3H); CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,16 min, [M+H]⁺ = 196,1. El producto acilisotiocianato se degrada con el tiempo y por eso se preparó una solución ~0,4 M de 1,4-dioxano y se congeló para evitar/ralentizar la descomposición. Esta solución se descongeló y se usó directamente en las reacciones siguientes.

35 **Ejemplo 1**

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

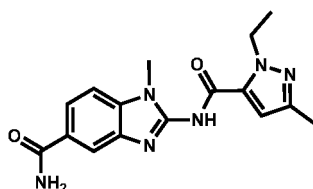


Etapa 1: 2-amino-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato



Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-amino-4-(metilamino)benzamida (2,2 g, 13,32 mmol), [para una preparación véase McClure, K. J.; Huang, L.; Arienti, K. L.; Axe, F. U.; Brunmark, A.; Blevitt, J.; Breitenbucher, J. G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1924] bromuro de cianógeno (1,745 g, 15,98 mmol) y MeOH (100 ml) y se equipó con un condensador de reflujo. La solución se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C lo que dio como resultado una reacción de reflujo vigorosa. Después de 2 h la reacción se diluyó con agua (50 ml), lo que disolvió todo el sólido. Después se añadió EtOAc (200 ml) y precipitó un sólido de color pardo claro. El sólido se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar 2-amino-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (3,01 g, 10,55 mmol, 79 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,72 (s, 2H), 8,06 (s a, 1H), 7,80 - 7,91 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 3,65 (s, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM F): Tr = 0,25 min, [M+H]⁺ = 191,3

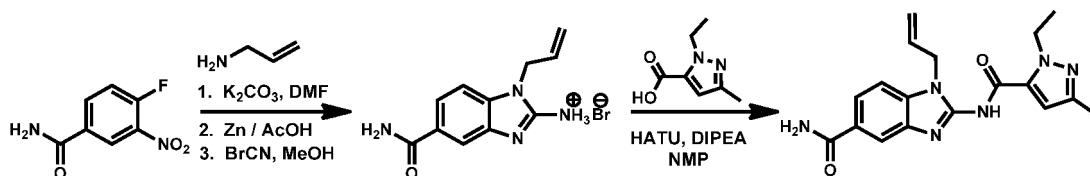
Etapas 2: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



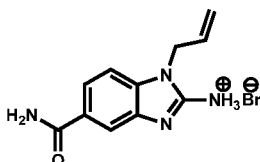
Una mezcla de 2-amino-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (154,5 mg, 0,570 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (105 mg, 0,684 mmol), HATU (260 mg, 0,684 mmol) y DIPEA (0,398 ml, 2,279 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante 18 h. Después la reacción se añadió gota a gota a agua (50 ml) con agitación y el precipitado resultante se filtró y se secó durante una noche en un horno de vacío a 56 °C para dar 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (102,2 mg, 0,313 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,81 (s, 1H) 8,00 (s, 2H) 7,82 (dd, *J*=8,53, 1,51 Hz, 1H) 7,53 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,35 (s a, 1H) 6,69 (s, 1H) 4,63 (c, *J*=7,03 Hz, 2H) 3,68 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 1,36 (t, *J*=7,03 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,68 min, [M+H]⁺ = 327,1

Ejemplo 2

1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Etapas 1: 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato



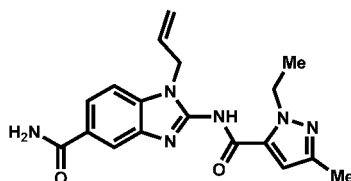
A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzamida (10,0 g, 54,3 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió alilamina (36,6 ml, 489 mmol) gota a gota a TA y la mezcla se agitó durante 5 min. Después de este periodo, se añadió K₂CO₃ (15,01 g, 109 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. El DMF se eliminó después al vacío; el residuo se suspendió en 500 ml de agua, el precipitado de color naranja resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

El precipitado anterior se disolvió en AcOH (600,0 ml), el matraz se puso en un baño de agua a 20 °C y se añadió cinc (10,65 g, 163 mmol) cuidadosamente en porciones pequeñas. La reacción se controló por CL/EM y se añadió más cinc (aproximadamente 3 equiv.) en porciones pequeñas, según se necesitó hasta que se completó la reducción. Después de que la reacción se completara según CLEM, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo de la evaporación se recogió en DCM (500 ml) y EtOH (150 ml) y se lavó con K₂CO₃ ac. al 15 %

(100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.

El residuo de evaporación anterior se disolvió en MeOH (200,0 ml), se añadió bromuro de cianógeno 5,0 M en CH_3CN (11,95 ml, 59,7 mmol) rápidamente en una porción y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después de este período, la mezcla de reacción se concentró al vacío, después se disolvió otra vez en MeOH (200,0 ml). Se añadió una mezcla de tolueno (100 ml) y CH_3CN (100 ml) y la mezcla resultante se concentró a sequedad a 40°C (0-0,1 kPa) y se secó al vacío durante 16 h para proporcionar 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (11,3 g, 38,0 mmol, 70,0 % de rendimiento) en forma de un polvo de color púrpura oscuro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,83 (s, 2H), 8,07 (s a, 1H), 7,88 (d, $J=1,00$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=8,41, 1,38$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 5,87 - 6,02 (m, 1H), 5,25 (dd, $J=10,42, 0,88$ Hz, 1H), 5,17 (dd, $J=17,32, 1,00$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J=5,02$ Hz, 2H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr = 0,38 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,9$.

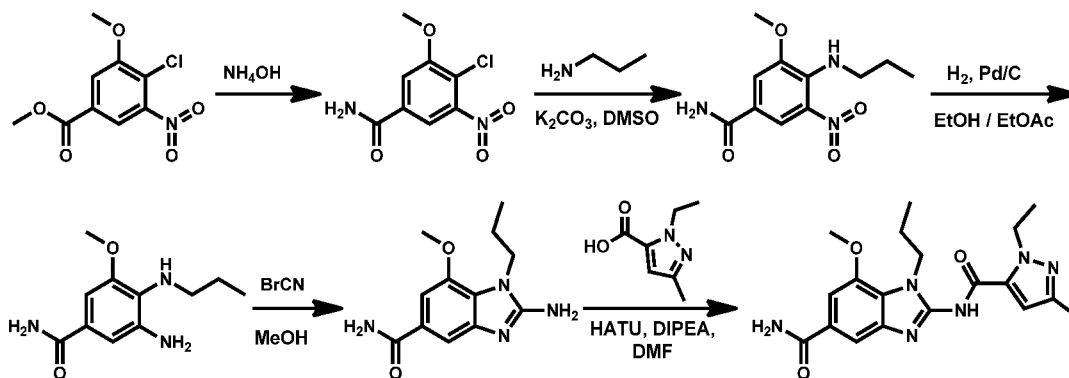
Etapa 2: 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



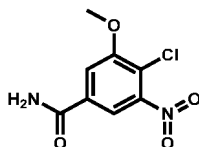
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 1-alil-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (2,5 g, 8,41 mmol), HATU (3,52 g, 9,25 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,427 g, 9,25 mmol), y NMP (25 ml). Después de 1 min de agitación a TA, se añadió DIPEA (7,33 ml, 42,1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 40 h. Después de este período, se añadieron 2,0 ml de agua y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. Esta se vertió después en 500 ml de agua enfriada con hielo y se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido de color púrpura oscuro se eliminó por filtración, se añadió salmuera (100 ml) y el siguiente cultivo de precipitado algo más ligero se eliminó por filtración. El filtrado de color rosa transparente resultante se dejó en reposo a TA durante 4 días después de lo cual el precipitado de color rosa más ligero se eliminó de la solución. Este precipitado final se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1,88 g, 5,33 mmol, 63,4 % de rendimiento) en forma de un polvo de color rosa claro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,84 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,78 (dd, $J=8,44, 1,59$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,94 - 6,05 (m, 1H), 5,21 (dd, $J=10,27, 1,22$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J=17,12, 1,22$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J=5,14$ Hz, 2H), 4,61 (c, $J=6,93$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (t, $J=7,09$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM E): Tr = 0,75 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353,2$.

Ejemplo 3

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



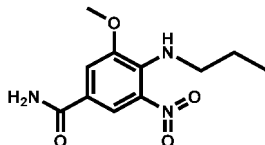
Etapa 1: 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida



Se agitó 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (1000 mg, 4,07 mmol) en NH_4OH (10 ml, 77 mmol) a TA durante 24 h. La temperatura de reacción se elevó después a 50°C durante 2 h. Se añadieron 2 ml más (~ 3,7 equiv.) de NH_4OH al recipiente. Después de 2 h más en agitación a 50°C (4 h total) la reacción se enfrió a TA. El sólido se filtró y se aclaró con agua fría. El sólido se secó al vacío y se liofilizó para dar 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (710 mg,

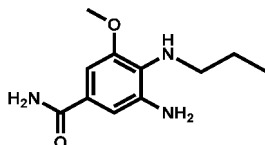
2,99 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 (s a, 1H), 8,06 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,71 min, [M+H]⁺ = 230,9.

Etapa 2: 3-metoxi-5-nitro-4-(propilamino)benzamida



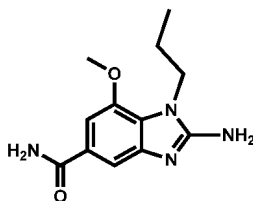
5 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (688 mg, 2,98 mmol) y K₂CO₃ (900 mg, 6,51 mmol) se agitaron en DMSO (10 ml) mientras se añadía propan-1-amina (300 μl, 3,65 mmol) mediante una pipeta. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 72 h, después se enfrió a TA y se añadió agua. Después de agitar en agua durante 15 min, la suspensión se filtró. El sólido filtrado se aclaró con agua, se secó al vacío y se liofilizó para dar 3-metoxi-5-nitro-4-(propilamino)benzamida (618 mg, 2,44 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,19 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,70 (t, *J*=5,68 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 3,43 (c, *J*=6,40 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,43 - 1,64 (m, 2H), 0,87 (t, *J*=7,45 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,84 min, [M+H]⁺ = 254,0.

Etapa 3: 3-amino-5-metoxi-4-(propilamino)benzamida



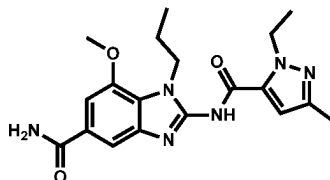
15 A un matraz de fondo redondo que contenía 3-metoxi-5-nitro-4-(propilamino)benzamida (618 mg, 2,440 mmol) se le añadió EtOAc (20 ml) y EtOH (20,00 ml). El recipiente se puso en atmósfera de nitrógeno. En una corriente de nitrógeno, se añadió Pd al 10 %/C de tipo Degussa (100 mg, 0,094 mmol). Se añadió un balón de hidrógeno y la reacción se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno. Después de 2 h, la reacción se filtró sobre Celite®, se aclaró el Celite® con una solución 1:1 de EtOAc y EtOH (~ 60 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 3-amino-5-metoxi-4-(propilamino)benzamida (515 mg, 2,1 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63 (s a, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,86 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,79 (t, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,97 - 2,79 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 0,87 (t, *J*=7,45 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,39 min, [M+H]⁺ = 224,1.

25 Etapa 4: 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



30 3-amino-5-metoxi-4-(propilamino)benzamida (468 mg, 2,096 mmol) se agitó en MeOH (25 ml) mientras se añadía bromuro de cianógeno (230 mg, 2,171 mmol) en porciones. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en 30 ml de una mezcla 1:1:1 de tolueno:DCM:MeOH, se agitó ligeramente y se concentró al vacío para dar 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (670 mg, en bruto) en forma de un sólido de color castaño. El material se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,62 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=1,27 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 4,19 (t, *J*=7,35 Hz, 2H), 4,40 - 3,86 (m, 3H), 1,82 - 1,61 (m, 2H), 0,91 (t, *J*=7,35 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,47 min, [M+H]⁺ = 249,1.

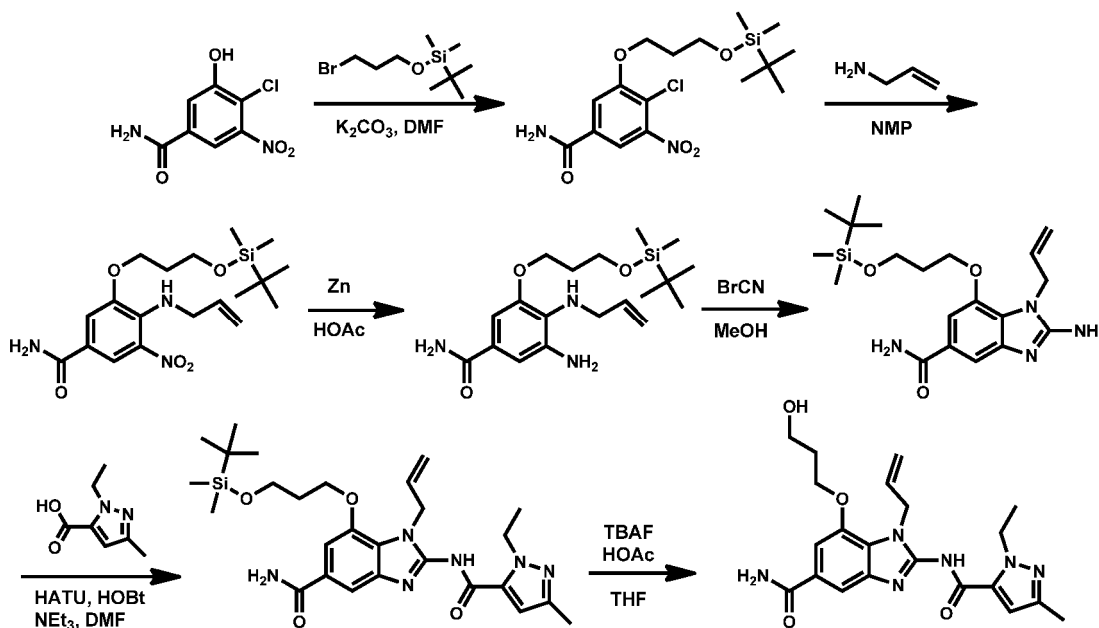
35 Etapa 5: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



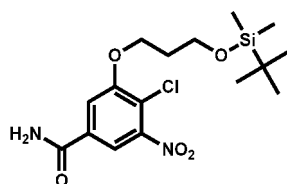
Ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (120 mg, 0,778 mmol) se agitó en DMF (2 ml) mientras se añadía HATU (290 mg, 0,763 mmol) y DIPEA (425 μ l, 2,433 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 min, seguido de la adición de 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (150 mg, 0,604 mmol). Después de agitar a TA durante 2 h, se añadió agua a la reacción. El precipitado se filtró, se aclaró con agua, se secó al vacío y se liofilizó para dar 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (120 mg, 0,312 mmol, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, $J=1,01$ Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,63 (c, $J=7,10$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J=7,10$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,36 (t, $J=7,10$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J=7,35$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,92 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385,2$.

10 Ejemplo 4

1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

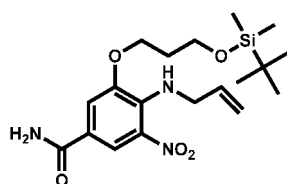


Etapas 1: 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida



15 Se disolvió 3-(3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (7,3 g, 28,8 mmol) en DMF seca (75 ml), se añadió 4-cloro-3-hidroxi-5-nitrobenzamida (4,8 g, 22,16 mmol) seguido de K_2CO_3 (6,13 g, 44,3 mmol) y se agitó durante 2 h a 100 $^\circ\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a TA, se vertió en EtOAc (600 ml), se lavó con agua (600 ml) y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos al 20-80 %/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (7,43 g, 19,1 mmol, 86 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, $J=1,71$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=1,71$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,30 (t, $J=5,99$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J=5,99$ Hz, 2H), 1,98 (quint., $J=5,99$ Hz, 2H), 0,80 - 0,90 (m, 9H), 0,02 (s, 6H). CL-EM (Procedimiento de CLEM E): Tr = 1,40 min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 389$.

Etapas 2: 4-(alilamino)-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-5-nitrobenzamida

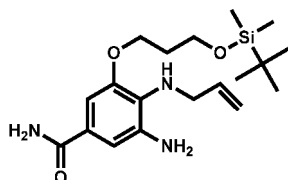


25 Se disolvió 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-cloro-5-nitrobenzamida (2,05 g, 5,27 mmol) en NMP seca (12 ml), se añadió alilamina (1,204 g, 21,08 mmol) y la reacción se calentó a 120 $^\circ\text{C}$ en un reactor de microondas durante

30 min. A la reacción se le añadió más allamina (900 mg, 15,8 mmol) y se calentó a 120 °C durante 20 min más. La reacción se vertió en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (150 ml) y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-80 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,99 g, 4,86 mmol, 92 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,74 (t, *J*=6,02 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (s a, 1H), 5,89 (ddt, *J*=16,53, 10,89, 5,36, 5,36 Hz, 1H), 5,05 - 5,19 (m, 2H), 4,09 - 4,22 (m, 4H), 3,79 (t, *J*=5,90 Hz, 2H), 1,99 (t, *J*=5,77 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,41 min, [M + H]⁺ = 410.

5

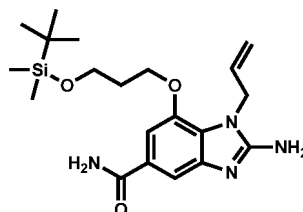
Etapas 3: 4-(alilamino)-3-amino-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)benzamida



10 Se disolvió 4-(alilamino)-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-5-nitrobenzamida (1,91 g, 4,66 mmol) en AcOH (13,3 ml), se añadió polvo de cinc (1,220 g, 18,65 mmol) (en una porción) y la reacción se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min se añadió una porción más de cinc (610 mg, 9,32 mmol) y se agitó 2 h más a TA. La reacción se filtró, el filtrado se vertió en EtOAc (125 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac. al 10 % (125 ml) y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (s a, 1H), 6,93 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=1,71 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1H), 5,82 - 5,95 (m, 1H), 5,14 (dd, *J*=17,12, 1,96 Hz, 1H), 4,95 - 5,08 (m, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,97 - 4,07 (m, 2H), 3,71 - 3,86 (m, 2H), 3,60 (d, *J*=5,87 Hz, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 4H), 0,75 - 0,92 (m, 9H), -0,02 - 0,08 (m, 6H). CL-EM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,04 min, [M + H]⁺ = 380.

15

Etapas 4: 1-alil-2-amino-7-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato



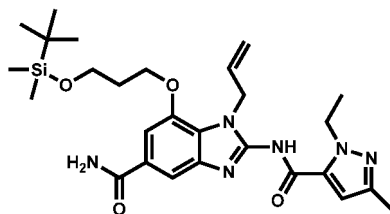
20

Se disolvió 4-(alilamino)-3-amino-5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)benzamida (1,769 g, 4,66 mmol) en MeOH seco (25 ml), se añadió de cianógeno (0,543 g, 5,13 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a TA en atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró al vacío y el residuo se agitó con EtOAc (20 ml) a TA durante 30 min. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, 3,21 mmol, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,94 (s a, 1H), 8,60 (s a, 2H), 8,08 (s a, 1H), 7,51 (d, *J*=0,98 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=0,98 Hz, 2H), 5,92 - 6,08 (m, 1H), 5,21 (dd, *J*=10,51, 0,98 Hz, 1H), 4,98 - 5,08 (m, 1H), 4,92 (d, *J*=4,65 Hz, 1H), 4,16 - 4,29 (m, 2H), 3,74 - 3,81 (m, 2H), 1,93 - 2,07 (m, 2H), 0,81 - 0,91 (m, 9H), -0,04 - 0,07 (m, 6H). CL-EM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,02 min, [M + H]⁺ = 405.

25

Etapas 5: 1-alil-7-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

30



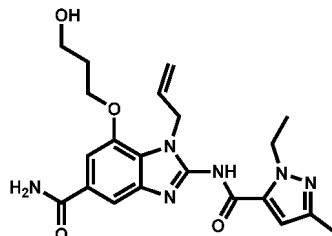
Ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,579 g, 3,76 mmol), HATU (1,429 g, 3,76 mmol) y HOBt (0,240 g, 1,565 mmol) se combinaron con DMF seca (12 ml). Se añadió Et₃N (1,7 ml, 12,52 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 5 min. A la reacción se le añadió 1-alil-2-amino-7-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (1,52 g, 3,13 mmol) y se agitó a TA durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en EtOAc (120 ml), se lavó con agua (120 ml) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 80-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 1,98 mmol, 63 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 7,91 - 8,05 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,96 - 6,13 (m, 1H), 5,14 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 4,91 - 5,03 (m, 3H), 4,61 (c, *J*=7,01 Hz, 2H), 4,24 (t, *J*=5,87 Hz, 2H), 3,81 (t, *J*=6,11 Hz, 2H), 2,18 (s,

35

40

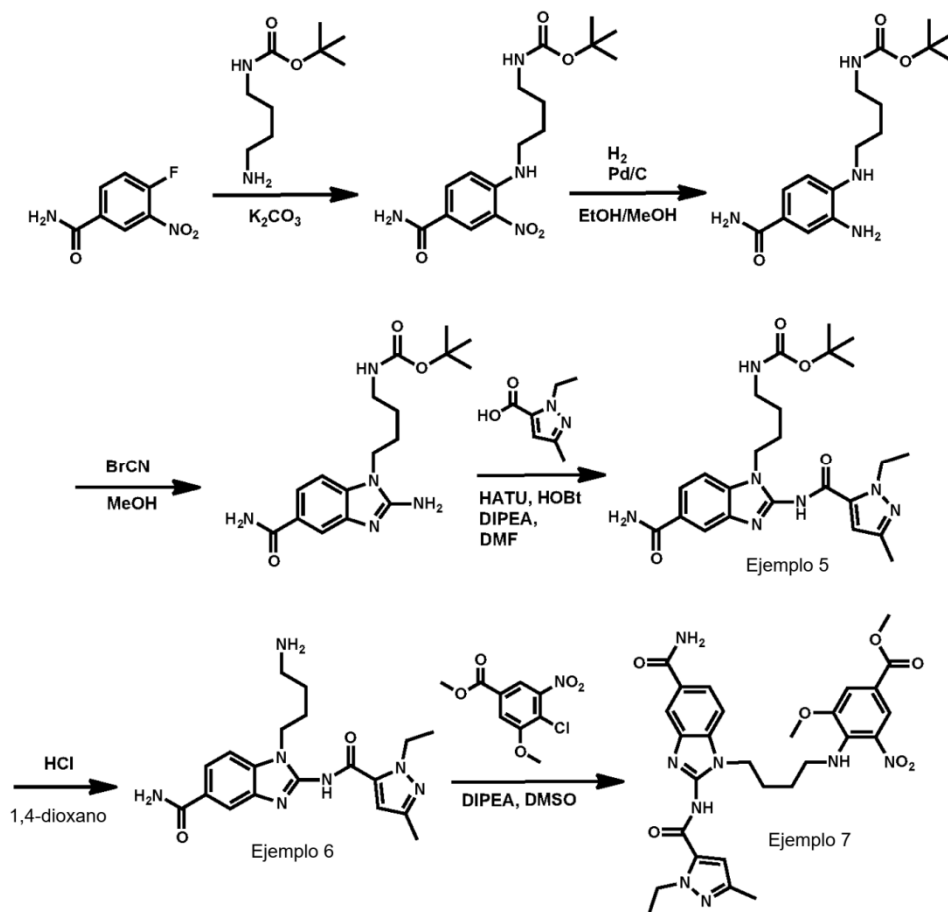
3H), 1,93 - 2,07 (m, 2H), 1,34 (t, $J=7,09$ Hz, 3H), 0,80 - 0,92 (m, 9H), 0,04 (s, 6H). CL-EM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,40 min, $[M + H]^+ = 541$.

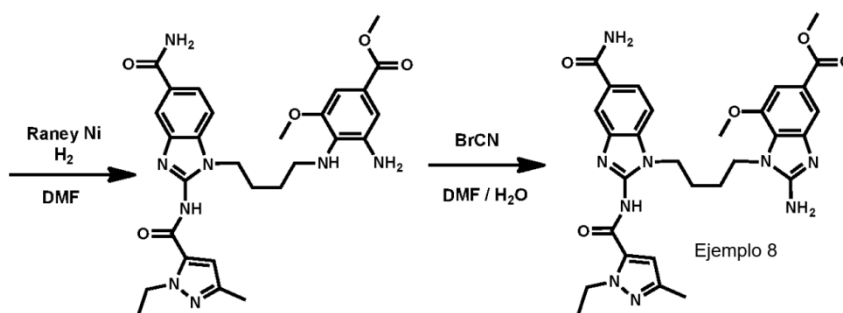
Etapas 6: 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



- 5 Se disolvió 1-alil-7-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (700 mg, 1,30 mmol) en THF seco (6 ml), se añadió AcOH (0,15 ml, 2,60 mmol) seguido de TBAF (2,6 ml, 1 M en THF). La reacción se agitó durante una noche a TA en atmósfera de nitrógeno y se vertió en EtOAc y agua (40 ml de cada) y se agitó vigorosamente. El material insoluble se filtró y se secó para proporcionar la 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxiopropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (460 mg, 1,08 mmol, 83 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,84 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,98 - 6,12 (m, 1H), 5,15 (d, $J=9,05$ Hz, 1H), 4,92 - 5,04 (m, 3H), 4,54 - 4,68 (m, 3H), 4,24 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 3,63 (c, $J=6,11$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (quint., $J=6,17$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J=7,09$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,79 min, $[M + H]^+ = 427$.

Ejemplos 5 - 8

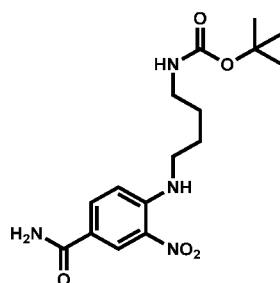




Ejemplo 5

(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo

Etapas 1: (4-((4-carbamoyl-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo

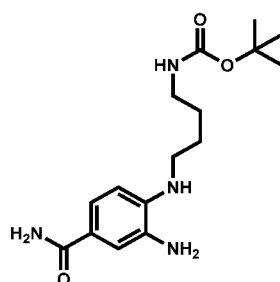


5

10

Una mezcla de (4-aminobutil)carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 26,6 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzamida (4,89 g, 26,6 mmol) y K_2CO_3 (4,04 g, 29,2 mmol) en DMSO (25 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó lentamente con 125 ml de agua mediante un embudo de adición. El sólido resultante se aisló por filtración, se secó en un embudo de Buchner y se colocó en un horno de vacío a 56 °C durante 3 días para dar el compuesto del título (9,2 g, 26,1 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,67 (d, $J=2,02$ Hz, 1H) 8,40 (t, $J=5,43$ Hz, 1H) 8,01 (d, $J=6,82$ Hz, 2H) 7,30 (s a, 1H) 7,12 (d, $J=9,09$ Hz, 1H) 6,87 (s a, 1H) 3,42 (c, $J=6,57$ Hz, 2H) 2,91 - 3,01 (m, 2H) 1,60 (d, $J=6,57$ Hz, 2H) 1,43 - 1,54 (m, 2H) 1,38 (s, 9H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr = 0,86 min, $[M+H]^+ = 353$.

Etapas 2: (4-((2-amino-4-carbamoyl-5-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo



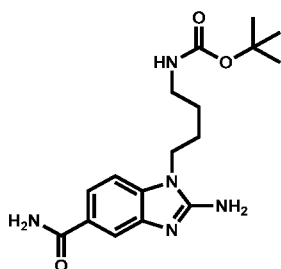
15

20

25

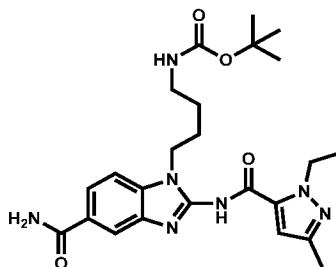
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con (4-((4-carbamoyl-2-nitrofenil)amino)butil)carbamato de *terc*-butilo (9,2 g, 26,1 mmol), Pd al 10 %/C (0,920 g, 8,64 mmol) (de tipo Degussa húmedo), EtOH (100 ml) y MeOH (100 ml). El matraz se evacuó y se colocó en un globo de hidrógeno con agitación. Se colocó un condensador en la parte superior del matraz y el globo de hidrógeno se colocó encima del condensador. La mezcla se agitó a TA durante 20 h, después el matraz se evacuó y la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® usando EtOH para ayudar en el aclarado. El filtrado se concentró al vacío y se colocó a alto vacío para dar el compuesto del título (8,4 g, 26,1 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color negro. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,44 (s a, 1H) 7,04 - 7,15 (m, 2H) 6,85 (t, $J=5,43$ Hz, 1H) 6,74 (s a, 1H) 6,37 (d, $J=8,08$ Hz, 1H) 4,89 (t, $J=5,18$ Hz, 1H) 4,60 (s a, 2H) 3,07 (c, $J=6,48$ Hz, 2H) 2,97 (c, $J=6,40$ Hz, 2H) 1,45 - 1,64 (m, 4H) 1,39 (s, 9H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr = 0,68 min, $[M+H]^+ = 323,1$

Etapas 3: (4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo, bromhidrato



Se disolvió 4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)butil carbamato de *tert*-butilo (8,40 g, 26,1 mmol) en MeOH (110 ml) y se añadió una solución 5 M de bromuro de cianógeno en CH₃CN (5,73 ml, 28,7 mmol) mediante una jeringa. La reacción oscura se tapó y se agitó durante 15 h a TA. La reacción se concentró al vacío y se colocó a alto vacío para dar el compuesto del título (11,17 g, 26,1 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido oscuro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (s a, 1H) 8,74 (s a, 2H) 8,08 (s a, 1H) 7,80 - 7,90 (m, 2H) 7,64 (d, *J*=8,34 Hz, 1H) 7,44 (s a, 1H) 6,89 (t, *J*=5,56 Hz, 1H) 4,15 (t, *J*=7,20 Hz, 2H) 2,96 (c, *J*=6,32 Hz, 2H) 1,66 (d, *J*=7,07 Hz, 2H) 1,42 - 1,50 (m, 2H) 1,38 (s, 9H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr =0,62 min, [M+H]⁺ = 348,1

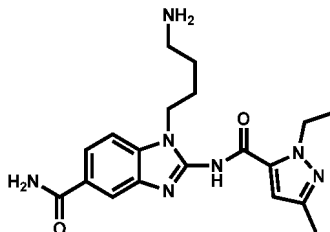
Etapa 4: 4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil carbamato de *tert*-butilo



Una mezcla de 4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil carbamato de *tert*-butilo, bromhidrato (11,17 g, 26,1 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (4,82 g, 31,3 mmol), HATU (11,90 g, 31,3 mmol), DIPEA (18,22 ml, 104 mmol) y HOBt (1,997 g, 13,04 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a TA durante 21 h. La reacción se diluyó con 300 ml de agua y 300 ml de EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con NH₄Cl saturado (2 x 200 ml), agua (1 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se colocó a alto vacío. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® Combiflash, MeOH al 0-20 %:DCM, columna de 330 g, cargada en 50 ml de DCM). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío y se colocaron a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura, (9,53 g, 19,71 mmol, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (s, 1H) 8,01 (s a, 2H) 7,81 (d, *J*=8,34 Hz, 1H) 7,59 (d, *J*=8,34 Hz, 1H) 7,36 (s a, 1H) 6,80 - 6,86 (m, 1H) 6,68 (s, 1H) 4,64 (c, *J*=6,82 Hz, 2H) 4,23 (t, *J*=6,44 Hz, 2H) 2,98 (d, *J*=5,81 Hz, 2H) 2,19 (s, 3H) 1,76 (d, *J*=6,57 Hz, 2H) 1,40 - 1,48 (m, 2H) 1,30 - 1,40 (m, 13H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr =0,89 min, [M+H]⁺ = 484,3

Ejemplo 6

1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato

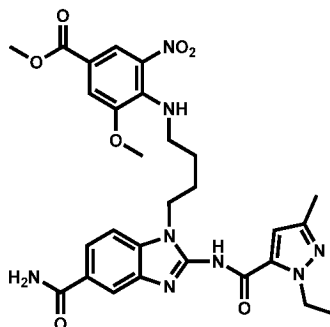


Un matraz de fondo redondo de 500 ml enfriado con hielo que contenía 4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil carbamato de *tert*-butilo (9,53 g, 19,71 mmol) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (42,0 ml, 168 mmol). El baño de hielo se retiró y la suspensión de color púrpura se agitó a TA durante 2,5 h. Después, la reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se colocó en un horno de vacío a 50 °C durante 15 h y se enfrió a alto vacío para proporcionar el compuesto del título impuro en forma de un sólido de color gris que contenía también 1,4-dioxano (11,89 gramos, 19,7 mmol asumidos, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (s a, 1H) 8,74 (s a, 2H) 8,08 (s a, 1H) 7,80 - 7,90 (m, 2H) 7,64 (d, *J*=8,34 Hz, 1H) 7,44 (s a, 1H) 6,89 (t, *J*=5,56 Hz, 1H) 4,15 (t, *J*=7,20 Hz, 2H) 2,96 (c, *J*=6,32 Hz, 2H) 1,66 (d, *J*=7,07 Hz, 2H) 1,42 - 1,50 (m, 2H)

1,38 (s, 9H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr =0,60 min, [M+H]⁺ = 384,2

Ejemplo 7

4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo

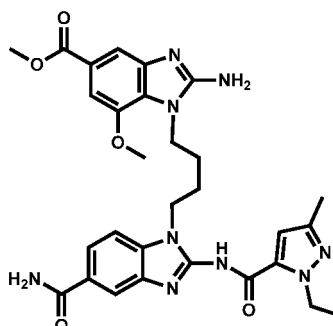


5

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml, equipado con un condensador, una barra de agitación grande y un termómetro interno, se cargó con 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato (9,38 g, 20,55 mmol) y 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (5,048 g, 20,55 mmol). Se añadió DMSO (50 ml) seguido de DIPEA (17,95 ml, 103 mmol) y la suspensión oscura se calentó a 100 °C durante aproximadamente 24 h, se enfrió y se añadió gota a gota a 500 ml de agua en agitación. Tras finalizar la adición, la suspensión de color naranja resultante se agitó durante 20 min y se filtró. La pasta de color rojo anaranjado aislado se lavó con agua y hexanos, se secó en el embudo Buchner y después en un horno de vacío a 56 °C durante 20 h. El sólido de color rojizo se trituroó después con Et₂O (60 ml) y se aisló por filtración. La trituroación y la filtración se repitieron. El sólido resultante se colocó en un horno de vacío a 56 °C durante 3 días para dar el compuesto del título (11,17 g, 18,85 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojizo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,78 (s a, 1H) 8,12 (s, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,93 (d, *J*=7,53 Hz, 2H) 7,79 (d, *J*=8,28 Hz, 1H) 7,53 (d, *J*=7,78 Hz, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,31 (s a, 1H) 6,60 (s, 1H) 4,60 (d, *J*=7,03 Hz, 2H) 4,23 (s a, 2H) 3,84 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,53 (d, *J*=5,77 Hz, 2H) 2,15 (s, 3H) 1,82 (s a, 2H) 1,62 (s a, 2H) 1,35 (t, *J*=7,03 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr =0,67 min, [M+H]⁺ = 711,6

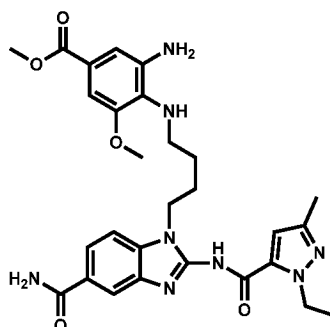
20 Ejemplo 8

2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, bromhidrato



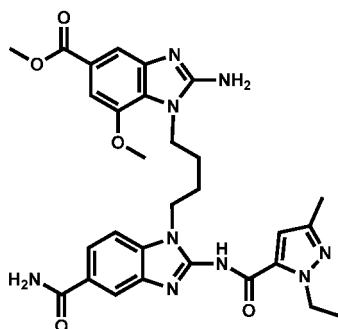
Etapa 1: 3-amino-4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-5-metoxibenzoato de metilo

25



La mayoría de 4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (5,0 g, 8,44 mmol) se disolvió en DMF (50 ml) con agitación a TA en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadió níquel Raney (níquel Raney 2800 en agua, aproximadamente 10 ml de suspensión, Aldrich) y se añadió un condensador en la parte superior del matraz. Se colocó un adaptador de llave de cierre de 3 vías con un globo de hidrógeno unido en la parte superior del condensador y el conjunto se evacuó, se llenó con hidrógeno, se evacuó y finalmente se llenó con hidrógeno. La reacción se calentó a 70 °C durante 7 h. Se añadieron 8 ml más de suspensión de níquel Raney y la reacción se calentó a 70 °C durante 14 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite® mientras se lavaba con DMF. El filtrado, una solución de aproximadamente 100 ml de DMF y 20 ml de agua de la suspensión de níquel Raney, que contenía el producto deseado se usó en forma de una solución directamente en la reacción siguiente. CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr =0,73 min, [M+H]⁺ = 563,4

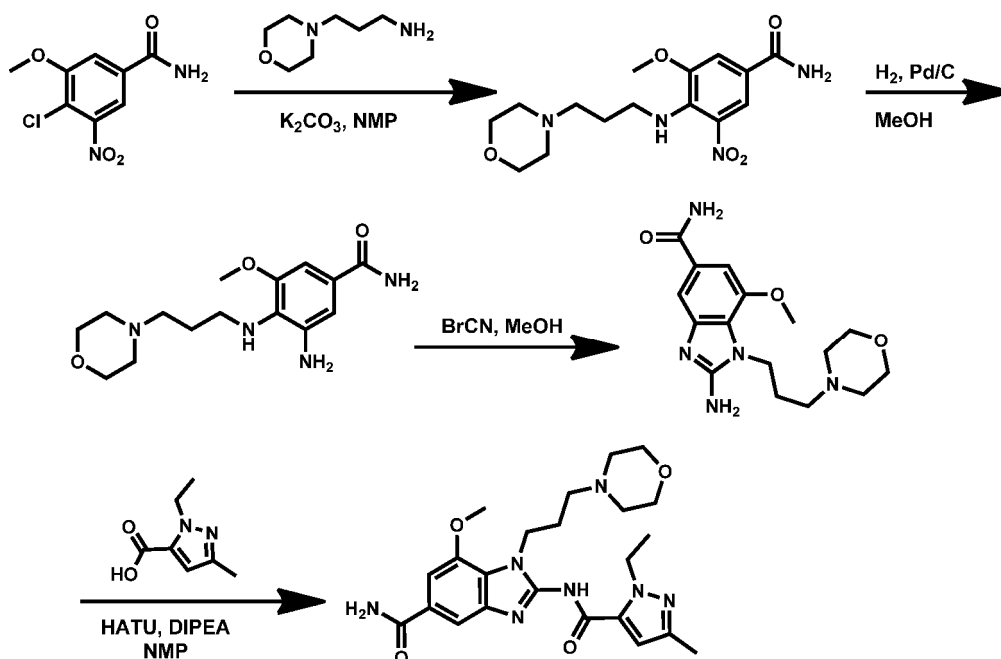
Etapa 2: 2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, bromhidrato



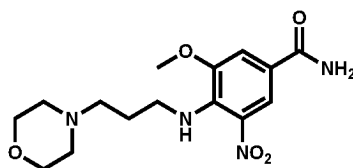
Se trató 3-amino-4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-5-metoxibenzoato de metilo (solución en DMF/agua de la etapa anterior) con bromuro de cianógeno 5 M en acetonitrilo (1,875 ml, 9,37 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 22 h. La reacción se concentró al vacío y se colocó a alto vacío para dar un semisólido de color pardo. El semisólido se trituró con EtOAc, se agitó vigorosamente durante 30 min y el sólido resultante se aisló por filtración y se secó en un embudo Buchner para proporcionar el producto del título impuro en forma de un sólido de color castaño (5,08 g). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr =0,72 min, [M+H]⁺ = 588,5

Ejemplo 9

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

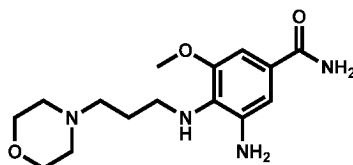


Etapa 1: 3-metoxi-4-((3-morfolinopropil)amino)-5-nitrobenzamida



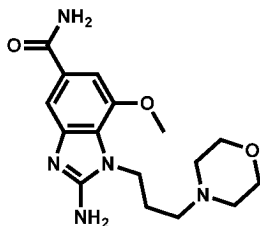
- 5 Una mezcla de K_2CO_3 (360 mg, 2,60 mmol), 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (400 mg, 1,735 mmol), 3-morfolinopropan-1-amina (300 mg, 2,081 mmol) en NMP (5 ml) se calentó a 100 °C. Después de 18 h, se añadió agua (30 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Después, las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (330 mg, 0,975 mmol, 56,2 % de rendimiento), en forma de un aceite de color pardo. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 339,1

Etapa 2: 3-amino-5-metoxi-4-((3-morfolinopropil)amino)benzamida



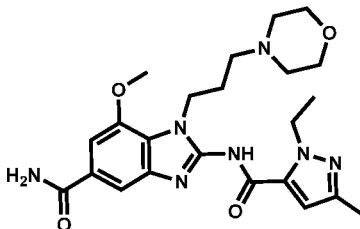
- 10 Una mezcla de Pd/C (10 %) (11,01 mg, 0,103 mmol), 3-metoxi-4-((3-morfolinopropil)amino)-5-nitrobenzamida (350 mg, 1,034 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno durante una noche (aproximadamente 18 h). Después, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (280 mg, 0,908 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 0,34 min, $[M+H]^+$ = 309,1

Etapa 3: 3-amino-5-metoxi-4-((3-morfolinopropil)amino)benzamida



- 15 Una mezcla de bromuro de cianógeno (115 mg, 1,090 mmol), 3-amino-5-metoxi-4-((3-morfolinopropil)amino)benzamida (280 mg, 0,908 mmol) en MeOH (6 ml) se calentó a 50 °C. Después de 3 h, se añadió Et_2O (30 ml) y el sólido se aisló por filtración para dar el compuesto del título (200 mg, 0,600 mmol, 66,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 0,325 min, $[M+H]^+$ = 334,1

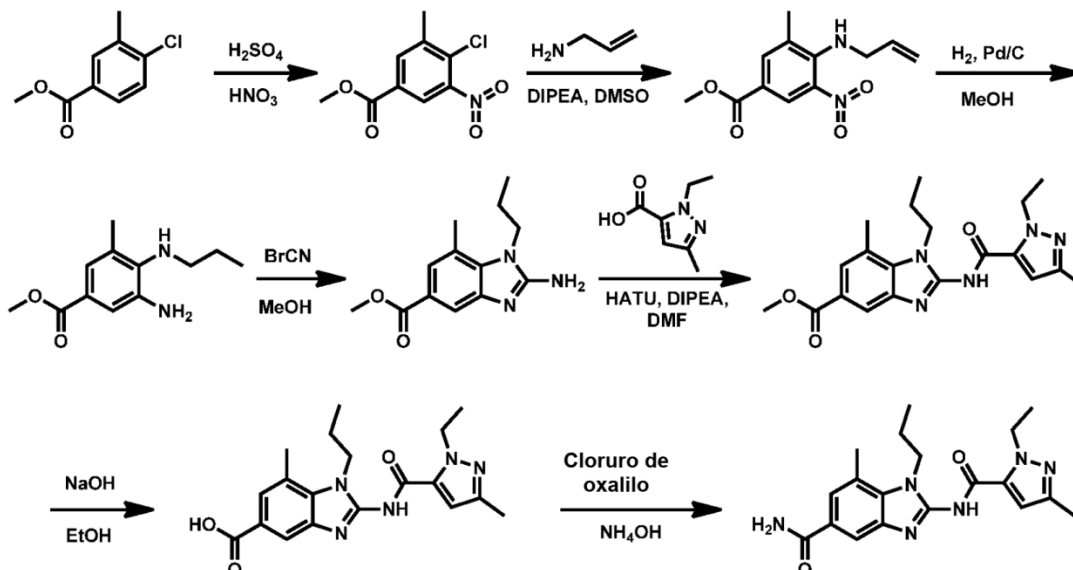
20 Etapa 4: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



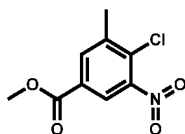
- 25 Una mezcla de HATU (342 mg, 0,900 mmol), DIPEA (0,210 ml, 1,200 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (111 mg, 0,720 mmol) en NMP (6 ml) se agitó a TA. Después de 1 h, se añadió 2-amino-7-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,600 mmol) y la solución se calentó a 60 °C. Después de 18 h, el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 10-50 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 0,396 mmol, 66,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,14 - 12,58 (s a, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,61 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,61 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,18 (d, *J* = 12,6 Hz, 5H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,125 min, $[M+H]^+$ = 470,3

Ejemplo 10

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

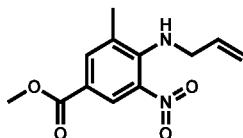


5 Etapa 1: 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo



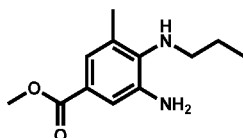
Se puso 4-cloro-3-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 5,42 mmol) en un matraz de fondo redondo, se enfrió a 0 °C y se añadió ácido sulfúrico (1,5 ml, 28,1 mmol). Después, la reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, seguido de la adición gota a gota de ácido nítrico fumante (1,0 ml, 22,38 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después a TA durante 60 minutos y después se vertió en hielo y se agitó hasta que todo el hielo se había fundido. La solución se vertió en un embudo de decantación que contenía DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con DCM. Los lavados orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 25 gramos, eluyendo con EtOAc al 10-20 %/hexano para proporcionar el compuesto del título (950 mg, 4,25 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un gel de color amarillo claro, que se solidificó a alto vacío. El análisis por CLEM y RMN mostró la presencia de los 3 productos de nitración posibles. La mezcla recuperada se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, BENCENO-*d*₆) δ ppm 7,89 (d, *J*=1,52 Hz, 1H) 7,58 (dd, *J*=2,03, 0,76 Hz, 1H) 3,36 (s, 3H) 1,85 (s, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,05 min, [M+H]⁺ = 229,9

Etapa 2: 4-(alilamino)-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo



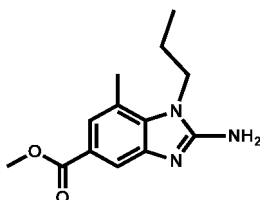
Se agitó 4-cloro-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo (950 mg, 4,14 mmol) en DMSO (8 ml) mientras se añadían alil amina (330 µl, 4,41 mmol) y DIPEA (740 µl, 4,24 mmol). Después, la reacción se agitó a 70 °C. Después de 5 h, se añadieron 100 µl más de la alil amina (0,3 equiv.) y 220 µl de DIPEA (0,3 equiv.) y la reacción se agitó otra vez a 70 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con EtOAc (2 x) y los lavados orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 25 gramos, eluyendo con EtOAc al 0-20 %/hexano para proporcionar el compuesto del título (415 mg, 1,66 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. El análisis por RMN de la región aromática confirmó el aislamiento del compuesto del título deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (d, *J*=2,03 Hz, 1H) 7,84 (d, *J*=1,27 Hz, 1H) 7,17 (t, *J*=6,08 Hz, 1H) 5,70 - 5,88 (m, 1H) 5,11 - 5,15 (m, 1H) 5,04 - 5,11 (m, 1H) 3,85 - 3,93 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 2,35 (s, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,08 min, [M+H]⁺ = 251,1

Etapa 3: 3-amino-5-metil-4-(propilamino)benzoato de metilo



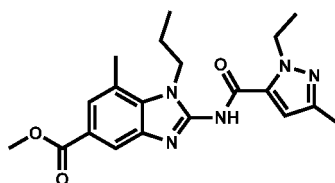
Se recogió 4-(alilamino)-3-metil-5-nitrobenzoato de metilo (415 mg, 1,658 mmol) en MeOH (15 ml) y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Manteniendo una atmósfera de nitrógeno sobre el sistema, se añadió Pd al 10 %/C de tipo Degussa (100 mg, 0,094 mmol). Se unió un globo de hidrógeno al matraz y la reacción se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La reacción se filtró sobre Celite. El Celite se aclaró con MeOH (~ 50 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (320 mg, en bruto) en forma de un gel de color negro. El material en bruto se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,14 (d, *J*=2,03 Hz, 1H) 7,03 (d, *J*=1,52 Hz, 1H) 4,80 (s, 2H) 3,97 (t, *J*=6,97 Hz, 1H) 3,75 (s, 3H) 2,83 - 2,94 (m, 2H) 2,20 (s, 3H) 1,47 (m, 2H) 0,88 (t, *J*=7,48 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,65 min, [M+H]⁺ = 223,0

Etapa 4: 2-amino-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



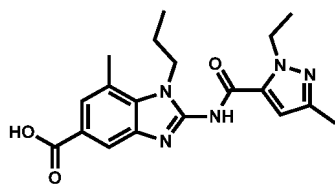
Se agitó 3-amino-5-metil-4-(propilamino)benzoato de metilo (198 mg, 0,891 mmol) en MeOH (5 ml) mientras se añadía bromuro de cianógeno (100 mg, 0,944 mmol) en porciones. La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a TA durante 16 h, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en 30 ml de una mezcla 1:1:1 de tolueno:DCM:MeOH, se agitó ligeramente, se concentró al vacío y se colocó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (450 mg, en bruto) en forma de un sólido de color gris. El material se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,80 (s, 2H) 7,78 (d, *J*=1,27 Hz, 1H) 7,69 (d, *J*=0,80 Hz, 1H) 4,19 (t, *J*=8,00 Hz, 2H) 3,87 (s, 3H) 2,67 (s, 3H) 1,73 (m, 2H) 0,96 (t, *J*=7,30 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,65 min, [M+H]⁺ = 248,0

Etapa 5: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



Se agitó ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (110 mg, 0,714 mmol) en DMF (2 ml) mientras se añadía HATU (270 mg, 0,710 mmol) y DIPEA (450 μl, 2,58 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 minutos, seguido de la adición de una solución premezclada de 2-amino-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (150 mg, 0,607 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, después se purificó por inyección directa en una CLAR de fase inversa, eluyendo con ACN al 40-70 %/H₂O (NH₄OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0,313 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,91 (s, 1H) 8,00 (d, *J*=1,27 Hz, 1H) 7,66 (d, *J*=0,70 Hz, 1H) 6,66 (s, 1H) 4,63 (c, *J*=7,10 Hz, 2H) 4,32 (t, *J*=7,00 Hz, 2H) 3,86 (s, 3H) 2,70 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 1,77 (m, 2H) 1,37 (t, *J*=7,10 Hz, 3H) 0,98 (t, *J*=7,35 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,15 min, [M+H]⁺ = 384,2

Etapa 6: ácido 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

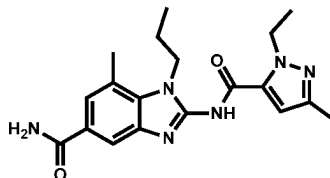


Se agitó 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (103 mg, 0,269 mmol) en EtOH (5 ml). se añadió NaOH 5 N (500 μl, 2,500 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA y el EtOH se eliminó al vacío. El residuo se acidificó con la adición de HCl 1 N, después

el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 0,214 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,91 (s a, 2H) 7,99 (d, *J*=1,27 Hz, 1H) 7,61 - 7,70 (m, 1H) 6,66 (s, 1H) 4,63 (c, *J*=7,10 Hz, 2H) 4,33 (t, *J*=7,00 Hz, 2H) 2,69 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 1,77 (m, 2H) 1,37 (t, *J*=7,00 Hz, 3H) 0,98 (t, *J*=7,35 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,99 min, [M+H]⁺ = 370,2

5

Etapa 7: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



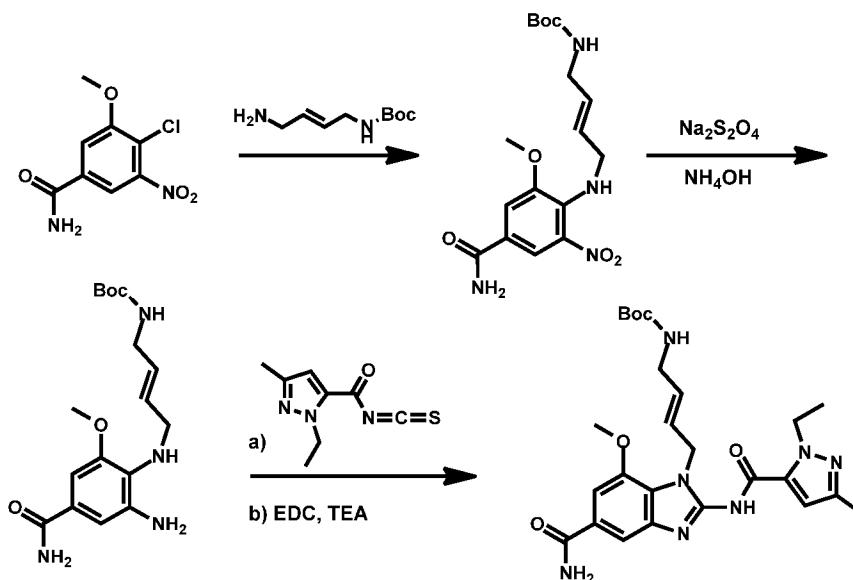
Se agitó ácido 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (79 mg, 0,214 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C mientras se añadía cloruro de oxalilo 2 M en DCM (200 µl, 0,400 mmol) mediante una jeringa. Se añadió una gota de DMF al recipiente. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después a TA durante 1 h. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió hidróxido de amonio (300 µl, 2,311 mmol) mediante una pipeta. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se retiró el baño de hielo. Después de 1 h, los orgánicos se eliminaron al vacío. Se añadió agua al sólido y la suspensión se sometió a ultrasonidos durante 15 min y después se filtró. El sólido filtrado se recogió en DMSO y se purificó por CLAR de fase inversa, eluyendo con ACN al 20-60 %/H₂O (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 0,046 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 7,92 (s a, 1H) 7,87 (d, *J*=1,27 Hz, 1H) 7,59 (s, 1H) 7,32 (s a, 1H) 6,65 (s, 1H) 4,63 (c, *J*=7,10 Hz, 2H) 4,32 (t, *J*=7,50 Hz, 2H) 2,68 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 1,77 (m, 2H) 1,36 (t, *J*=7,10 Hz, 3H) 0,97 (t, *J*=7,48 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,85 min, [M+H]⁺ = 369,2 Ejemplo 11

10

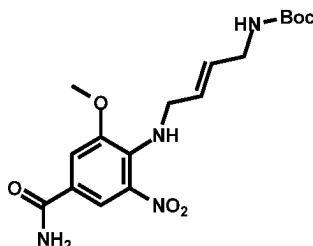
15

20

(E)-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



Etapa 1: (4-((4-carbamoi-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de (E)-*tert*-butilo

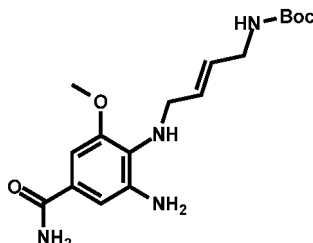


25

A una suspensión de 4-cloro-3-metoxi-5-nitrobenzamida (1,50 g, 6,50 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió (4-

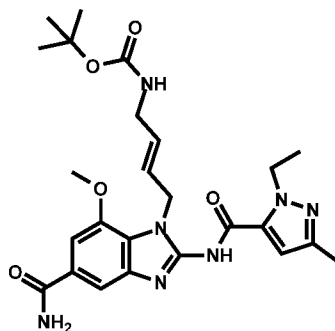
aminobut-2-en-1-il)carbamato de (*E*)-*tert*-butilo (1,454 g, 7,81 mmol) y DIPEA (3,4 ml, 20 mmol). La reacción se agitó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche y se dejó enfriar a TA. El sólido de color naranja resultante se recogió por filtración y se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 5,52 mmol, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,19 (d, *J*=1,77 Hz, 1H) 8,03 (s a, 1H) 7,76 (t, *J*=6,08 Hz, 1H) 7,55 (d, *J*=1,52 Hz, 1H) 7,34 (s a, 1H) 6,95 (t, *J*=5,45 Hz, 1H) 5,53 (s a, 2H) 4,09 (s a, 2H) 3,88 (s, 3H) 3,48 (s a, 2H) 1,35 (s, 9H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,89 min, [M-t-Bu+H]⁺ = 325,1

Etapa 2: (*E*)-(4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz de fondo redondo de 1 l se le colocó (*E*)-(4-((4-carbamoil-2-metoxi-6-nitrofenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (5,04 g, 13,25 mmol) y MeOH (170 ml). Esta solución heterogénea de color naranja se enfrió a 0 °C y después de 5 min, se añadió hidróxido de amonio (17,79 ml, 132 mmol) seguido de hidrosulfito sódico (13,57 g, 66,2 mmol) como una solución en agua (68 ml). El matraz se retiró del baño de hielo y se dejó en agitación a TA. Después de 1 h, el MeOH (aprox. 120 ml) se eliminó al vacío. Se añadió EtOAc (200 ml) seguido de agua (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título (3,90 g, 10,68 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63 (s a, 1H) 6,90 - 7,10 (m, 2H) 6,86 (d, *J*=1,77 Hz, 1H) 6,79 (d, *J*=1,77 Hz, 1H) 5,42 - 5,72 (m, 2H) 4,68 (s, 2H) 3,82 (t, *J*=6,72 Hz, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,41 - 3,62 (m, 4H) 1,37 (s, 9H). CLEM (Procedimiento de CLEM K): Tr = 0,55 min, [M+H]⁺ = 351,2

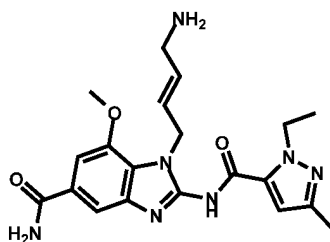
Etapa 3: (*E*)-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió (*E*)-(4-((2-amino-4-carbamoil-6-metoxifenil)amino)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (3,9 g, 11,13 mmol) y DMF (111 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Después de 10 minutos a 0 °C, se añadió isotiocianato de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonilo (26 ml, 10,40 mmol) en forma de una solución ~0,4 M en dioxano. Después de 50 min, se añadieron EDC (3,20 g, 16,69 mmol) y DIPEA (5,83 ml, 33,4 mmol) y la reacción se calentó a TA. Después de 2,5 días, la mezcla de reacción se vertió a un vaso de precipitados que contenía 500 ml de una solución semisaturada de NH₄Cl (fabricada con 250 ml de agua y 250 ml de NH₄Cl acuoso saturado). La solución heterogénea se agitó durante 10 minutos a TA y después el sólido se aisló por filtración, se aclaró con agua dos veces (75 ml cada vez) y se secó en un horno de vacío (temperatura del horno = 50 °C) para proporcionar el compuesto del título (5,09 g, 9,45 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,86 (s, 1H) 8,01 (s a, 1H) 7,66 (d, *J*=1,01 Hz, 1H) 7,25 - 7,49 (m, 2H) 6,95 (t, *J*=5,58 Hz, 1H) 6,64 (s, 1H) 5,48 - 5,87 (m, 2H) 4,92 (d, *J*=4,82 Hz, 2H) 4,61 (c, *J*=7,01 Hz, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,50 (s a, 2H) 2,18 (s, 3H) 1,08 - 1,45 (m, 12H). CLEM (Procedimiento de CLEM K): Tr = 0,94 minutos; [M+H]⁺ = 512,3

Ejemplo 12

(*E*)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bis clorhidrato

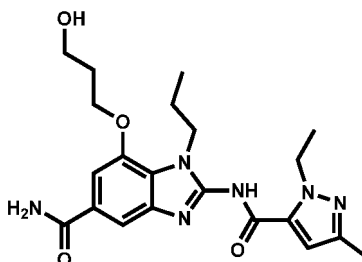


A un recipiente de 20 ml vial se le colocó (E)-4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,195 mmol), MeCN (1,2 ml) y agua (0,6 ml). A esta mezcla heterogénea se le añadió HCl ac. 6 M (0,619 ml, 3,71 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA. Después de 3 h los volátiles se eliminaron al vacío y el sólido en bruto se co-evaporó dos veces con acetonitrilo (7 ml cada vez) y una vez con éter dietílico (7 ml). El producto en bruto se secó en atmósfera de nitrógeno durante una noche (aprox. 14 horas), para proporcionar el compuesto del título (88 mg, 0,176 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,01 - 13,56 (m, 1H) 7,82 - 8,34 (m, 4H) 7,68 (d, *J*=1,27 Hz, 1H) 7,25 - 7,54 (m, 2H) 6,68 (s, 1H) 6,04(dt, *J*=15,46, 5,83 Hz, 1H) 5,53 - 5,81 (m, 1H) 4,99 (d, *J*=5,32 Hz, 2H) 4,61 (c, *J*=7,01 Hz, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,43 (t, *J*=5,58 Hz, 2H) 2,19 (s, 3H) 1,36 (t, *J*=7,10 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM K): Tr: 0,54 min; [M+H]⁺ = 412,4

Los ejemplos 13-66 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos sintéticos generales descritos en el presente documento con modificaciones conocidas por un experto habitual en la técnica. Se proporciona la última etapa de las preparaciones.

15 Ejemplo 13

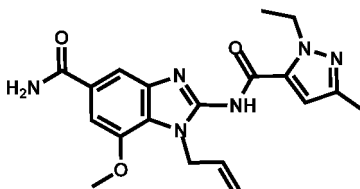
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1-propil-1H-benzo-[d]imidazol-5-carboxamida



Se agitó una suspensión de 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxi-propoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (Ejemplo 4, 20 mg, 0,047 mmol) y Pd/C (2,495 mg, 0,023 mmol) en EtOH (469 μl) en un globo de hidrógeno a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de vidrio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 7,00 μmol, 14,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,67 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,66 - 4,82 (m, 2H), 4,48 (t, *J*=6,30 Hz, 2H), 4,36 (t, *J*=6,34 Hz, 2H), 3,85 (t, *J*=6,59 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 - 2,19 (m, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 3H), 1,40 - 1,50 (m, 4H), 1,26 - 1,34 (m, 1H), 1,03 (m, 4H). CLEM (Procedimiento de CLEM I): Tr = 0,75 min, [M+H]⁺ = 429,3

Ejemplo 14

1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

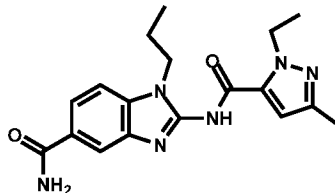


A un recipiente de reacción de microondas Biotage de 20 ml se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (172 mg, 1,117 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (172 mg, 1,117 mmol), DMSO (2 ml), seguido de DIPEA (0,355 ml, 2,030 mmol). Después se añadió 1-alil-2-amino-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol 5-carboxamida (250 mg, 1,015 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró. Después se purificó en una Gilson Prep CLAR (columna Lunar, MeCN al 15-45 %/H₂O (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,07 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,62 (c, *J*=6,99 Hz, 2H), 4,92 - 5,21 (m, 4H), 5,94 - 6,13 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 12,89 (s, 1H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,87 min, [M+H]⁺

= 383,2

Ejemplo 15

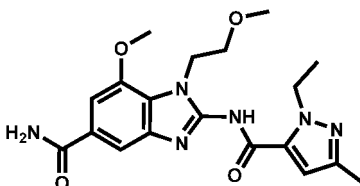
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



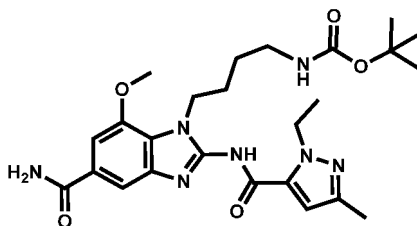
- 5 Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (57,1 mg, 0,370 mmol), HATU (141 mg, 0,370 mmol), DIPEA (320 μ l, 1,833 mmol) y HOBt (5,61 mg, 0,037 mmol) se preparó a TA en DMF (1,2 ml) y se dejó en agitación durante varios minutos. Después de ello, la mezcla se trató con 2-amino-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (80 mg, 0,370 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a TA durante 2 h y después a 65 °C durante 1 h. La reacción no se completó por lo que se tuvieron que añadir 3 equivalentes de HATU. Después de agitar durante
- 10 aproximadamente 18 h a TA, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó usando CLAR de fase inversa [acetonitrilo al 10-40 %:agua (modificador TFA al 0,1 %), columna luna C18 50x30 mm, 47 ml/min] para dar el compuesto del título (62 mg, 0,126 mmol, 34,3 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,79 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,80 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,63 (c, *J*=6,94 Hz, 2H), 4,18 (t, *J*=7,03 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,36 (t, *J*=7,03 Hz, 3H), 0,92 (t, *J*=7,28 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D) Tr = 0,84 min, [M+H]⁺ = 355,2
- 15

Ejemplo 16

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



- 20 Una mezcla de HATU (629 mg, 1,654 mmol), DIPEA (0,385 ml, 2,205 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (170 mg, 1,103 mmol) en NMP (6 ml) se agitó a TA durante 1 h. Después se añadió 2-amino-7-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (350 mg, 1,323 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante una noche. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄, se filtraron y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 2-30 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (88 mg, 0,220 mmol, 19,93 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,61 (dd, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 2H), 4,52 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,35 min, [M+H]⁺ = 401,2
- 25

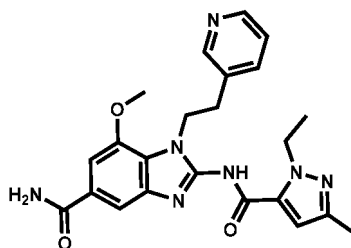
Ejemplo 17(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo

- 35 Una mezcla de HATU (3,77 g, 9,92 mmol), DIPEA (2,311 ml, 13,23 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,02 g, 6,62 mmol) en NMP (10 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió (4-(2-amino-5-carbamoil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *tert*-butilo (3,00 g, 7,94 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera y se secaron con MgSO_4 , se filtraron y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 2-30 % después al 30-60 %/ H_2O (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (550 mg, 1,071 mmol, 16,19 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 3H), 1,34 (s, 9H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,46 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,2$

Ejemplo 18

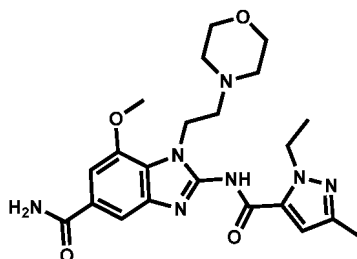
(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una mezcla de DIPEA (0,566 ml, 3,24 mmol), HATU (925 mg, 2,432 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (250 mg, 1,622 mmol) en NMP (4 ml) se agitó a TA durante 30 min. Después se añadió 2-amino-7-metoxi-1-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (0,819 ml, 1,946 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante una noche. Después se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 2-30 %/ H_2O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (12 mg, 0,027 mmol, 1,65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,0, 5,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,65 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,21 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448,1$

Ejemplo 19

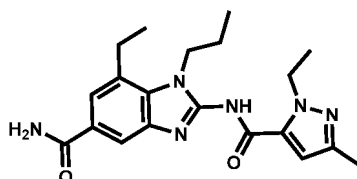
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (133 mg, 0,864 mmol), DIPEA (0,252 ml, 1,440 mmol), HATU (411 mg, 1,080 mmol) en NMP (6 ml) se agitó a TA durante 1 h. Después se añadió 2-amino-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (230 mg, 0,720 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante una noche. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto en bruto se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 10-50 %/ H_2O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (67 mg, 0,147 mmol, 20,42 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 13,01 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,73 (s a, 2H), 4,59 (dd, $J = 14,2, 7,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (s a, 4H), 3,62 (s a, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,13 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,3$

Ejemplo 20

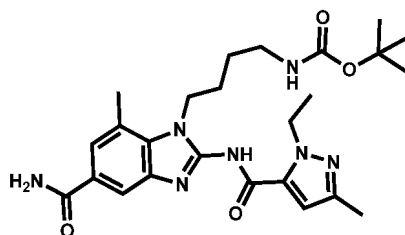
7-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (180 mg, 1,169 mmol), HATU (556 mg, 1,462 mmol), DIPEA (0,340 ml, 1,949 mmol) en NMP (5 ml) se agitó a TA durante 1 h. Después se añadió 2-amino-7-etil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (240 mg, 0,974 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante una noche. Después se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, CH₃CN al 45-50 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (37 mg, 0,097 mmol, 9,93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,91 (dt, *J* = 15,0, 7,6 Hz, 2H), 1,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,45 min, [M+H]⁺ = 383,4

10 Ejemplo 21

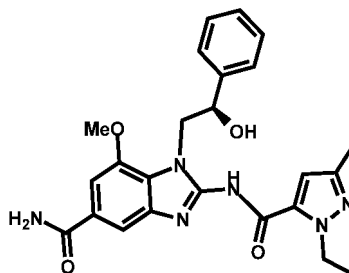
(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo



Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (138 mg, 0,896 mmol), DIPEA (0,261 ml, 1,494 mmol), HATU (426 mg, 1,121 mmol) en NMP (5 ml) se agitó a TA durante 1 h. Después se añadió 4-(2-amino-5-carbamoil-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo (270 mg, 0,747 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 40-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (15 mg, 0,030 mmol, 4,04 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,84 (s a, 1H), 7,89 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,30 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 2H), 4,35 (s a, 2H), 2,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (s a, 2H), 1,49 (s a, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H). Nota: se observó una ampliación significativa de los picos. CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,44 min, [M+H]⁺ = 498,4

Ejemplo 22

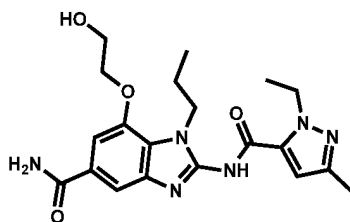
25 (R)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una mezcla de (R)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-feniletíl)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,520 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl 2 N gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en 2 ml de MeOH y éter de etilo (1:9) para agitar a TA durante 1 h. Después se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (75 mg, 0,162 mmol, 31,2 % de rendimiento) (99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 6H), 7,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,42 min, [M+H]⁺ = 463.

35 Ejemplo 23

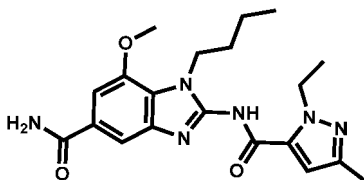
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxietoxi)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una mezcla de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxi-etoxi)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (150 mg, 0,350 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (0,083 ml, 0,875 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 30 min, la mezcla se inactivó con agua y la capa orgánica se eliminó al vacío. Después se ajustó el pH a 5; el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (80 mg, 0,193 mmol, 55,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,95 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,83 (dd, $J = 9,6, 4,9$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (dd, $J = 14,4, 2$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,33 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415,2$

10 Ejemplo 24

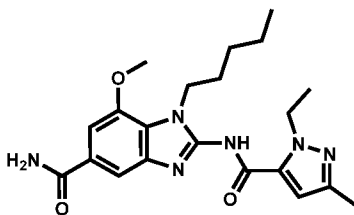
1-butil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (247 mg, 1,601 mmol), 2-amino-1-butil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (420 mg, 1,601 mmol) y HATU (609 mg, 1,601 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (0,280 ml, 1,601 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la reacción se trató con agua y el sólido se recogió y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 15/1$) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0,376 mmol, 23,51 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,65 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 3H), 2,17 (d, $J = 14,3$ Hz, 3H), 1,75 - 1,71 (m, 2H), 1,35 (m, $J = 14,7, 7,2$ Hz, 5H), 0,94 - 0,91 (m, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,46 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399,1$

20 Ejemplo 25

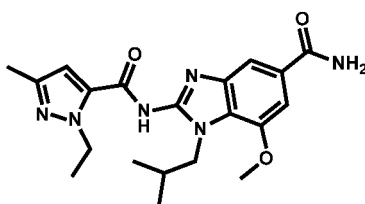
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-pentil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (206 mg, 1,339 mmol), 2-amino-7-metoxi-1-pentil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (370 mg, 1,339 mmol) y HATU (509 mg, 1,339 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (0,234 ml, 1,339 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la mezcla se trató con agua y el sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 15:1$) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,242 mmol, 18,11 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,63 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 7H), 0,85 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,527 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413,2$

30 Ejemplo 26

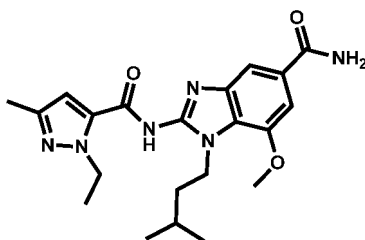
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isobutil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



5 A una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (206 mg, 1,334 mmol), 2-amino-1-isobutil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (350 mg, 1,334 mmol) y HATU (507 mg, 1,334 mmol) de DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (0,233 ml, 1,334 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la mezcla se trató con agua y el sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 15/1) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0,201 mmol, 15,05 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,20 - 2,17 (m, 4H), 1,35 (dd, *J* = 9,1, 5,0 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,494 min, [M+H]⁺ = 399,2

10 Ejemplo 27

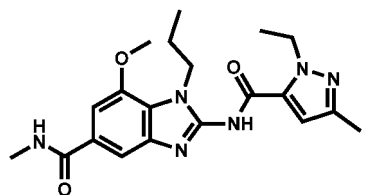
(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isopentil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



15 A una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (223 mg, 1,448 mmol), 2-amino-1-isopentil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (400 mg, 1,448 mmol) y HATU (550 mg, 1,448 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (0,253 ml, 1,448 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la mezcla se trató con agua y el sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 15/1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0,291 mmol, 20,10 % de rendimiento) en forma de un sólido pálido claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,83 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,567 min, [M+H]⁺ = 413,2

Ejemplo 28

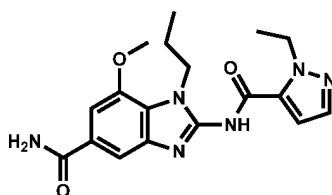
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-N-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



25 A una mezcla de HATU (377 mg, 0,991 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (153 mg, 0,991 mmol) y 2-amino-7-metoxi-N-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,762 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (246 mg, 1,906 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la mezcla se trató con agua y el sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,251 mmol, 32,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (dd, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,504 min, [M+H]⁺ = 399,1

Ejemplo 29

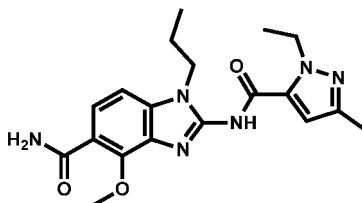
2-(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



5 A una mezcla de hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil-isouronio (V) (597 mg, 1,571 mmol), ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (220 mg, 1,571 mmol) y 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 1,208 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (390 mg, 3,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la mezcla se trató con agua, el sólido se recogió por filtración y se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0,216 mmol, 17,87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 22,5, 9,7 Hz, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,72 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,458 min, [M+H]⁺ = 371,1

Ejemplo 30

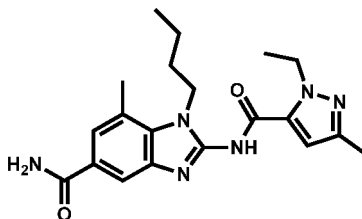
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



15 A una mezcla de hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil-isouronio (V) (100 mg, 0,262 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (40,4 mg, 0,262 mmol) y 2-amino-4-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (50 mg, 0,201 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (65,1 mg, 0,503 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la mezcla se trató con agua y el sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM = 1/20) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,091 mmol, 45,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,35-7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,11-4,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,428 min, [M+H]⁺ = 385,1

Ejemplo 31

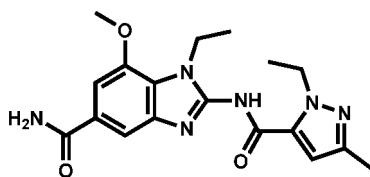
1-butil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



25 A una mezcla de hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil-isouronio (V) (602 mg, 1,583 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (244 mg, 1,583 mmol) y 2-amino-1-butil-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 1,218 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (394 mg, 3,04 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 12 h, la mezcla se trató con agua, el sólido se recogió por filtración y se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,105 mmol, 8,59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 7,89 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,64 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,48 - 1,28 (m, 5H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,470 min, [M+H]⁺ = 383,2

Ejemplo 32

1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

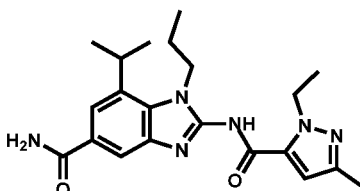


A una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (166 mg, 1,076 mmol) en NMP (6 ml) se le añadió HATU (511 mg, 1,345 mmol) y DIPEA (348 mg, 2,69 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, después se añadió 2-amino-1-etil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (210 mg, 0,896 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C.

- 5 Después de 5 h, se añadió agua y el sólido se aisló por filtración, después se lavó con MeOH (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0,212 mmol, 23,61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,83 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,41 - 1,22 (m, 6H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,401 min, [M+H]⁺ = 371,2

10 Ejemplo 33

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



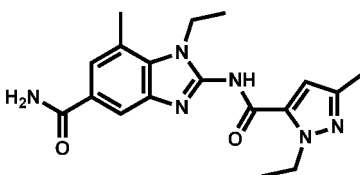
A una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (176 mg, 1,143 mmol) en NMP (6 ml) se le añadió HATU (501 mg, 1,319 mmol) y DIPEA (0,461 ml, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, después se añadió 2-amino-7-isopropil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal bromhidrato (300 mg, 0,879 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. Después se añadió agua (25 ml) y el sólido se aisló por filtración y se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para el compuesto del título (80 mg, 0,202 mmol, 22,95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,36 (m, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,448 min, [M+H]⁺ = 397,2

- 15 Después de 5 h, se añadió agua (25 ml) y el sólido se aisló por filtración y se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para el compuesto del título (80 mg, 0,202 mmol, 22,95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,36 (m, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,448 min, [M+H]⁺ = 397,2

- 20 Después de 5 h, se añadió agua (25 ml) y el sólido se aisló por filtración y se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para el compuesto del título (80 mg, 0,202 mmol, 22,95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,36 (m, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,448 min, [M+H]⁺ = 397,2

Ejemplo 34

1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

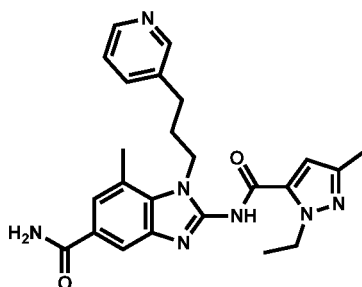


- 25 A una solución de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (214 mg, 1,391 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió HATU (610 mg, 1,604 mmol) y DIPEA (0,560 ml, 3,21 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió bromhidrato de 2-amino-1-etil-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (320 mg, 1,070 mmol). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió agua, el sólido se aisló por filtración y se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-50 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (30 mg, 0,085 mmol, 7,91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,82 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (c, *J* = 7,0 Hz, 6H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,369 min, [M+H]⁺ = 355,2

- 30 Después de 3 h, se añadió agua, el sólido se aisló por filtración y se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-50 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (30 mg, 0,085 mmol, 7,91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12,82 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (c, *J* = 7,0 Hz, 6H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,369 min, [M+H]⁺ = 355,2

Ejemplo 35

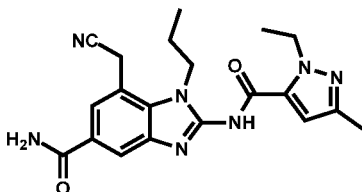
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (149 mg, 0,966 mmol), HATU (424 mg, 1,115 mmol) y DIPEA (0,195 ml, 1,115 mmol) se agitó a TA durante 30 min. Después se añadió 2-amino-7-metil-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (230 mg, 0,743 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). El producto en bruto se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 15-30 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (30 mg, 0,067 mmol, 9,06 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,58 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,172 min, [M+H]⁺ = 446,3

Ejemplo 36

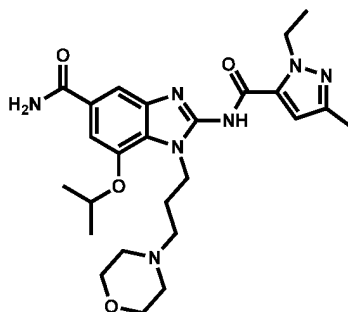
4-(cianometil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-3-propil-3H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida



A una solución de 4-(bromometil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-3-propil-3H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (60 mg, 0,134 mmol) en THF (2 ml) y MeCN (2 ml) se le añadió TBAF (63 mg, 0,2 mmol) y trimetilsilano carbonitrilo (26,6 mg, 0,268 mmol) a TA. Después, la mezcla se agitó a TA durante 5 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 30-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título (15 mg, 0,038 mmol, 28,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,70 - 4,56 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (dd, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (dd, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,328 min, [M+H]⁺ = 394,1

Ejemplo 37

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

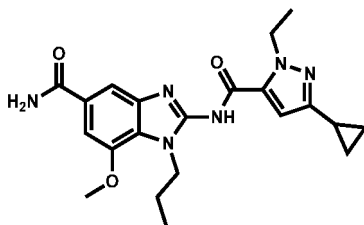


A 2-amino-7-isopropoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (520 mg, 1,44 mmol) en DMF (10 ml) a TA se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (222 mg, 1,44 mmol), DIPEA (372 mg, 2,88 mmol) y HATU (1,09 g, 1,44 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró y el material en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50: 1 de DCM:MeOH. El producto resultante se purificó otra vez por CLAR prep. (Daisogel-C18 250 x 50 mm, MeCN al 15 %-35 %/H₂O (FA al 0,1 %)) para producir el compuesto del título (68 mg, 0,11 mmol, 7,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,91 - 5,01 (m, 1H), 4,62 - 4,75 (m, 2H), 4,57 - 4,62 (m, 2H), 3,92 - 4,08 (m, 2H), 3,59 - 3,72 (m, 2H), 3,40

- 3,51 (m, 2H), 3,10 - 3,23 (m, 4H), 2,36 - 2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,53 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 1,47 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,184 min, $[M+H]^+$ = 497,9

Ejemplo 38

2-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



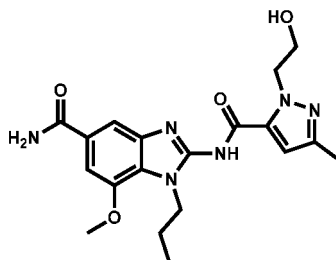
5

Una mezcla de ácido 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (218 mg, 1,21 mmol), 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 1,21 mmol), EDC (347 mg, 1,81 mmol), HOAt (247 mg, 1,81 mmol) y DIPEA (468 mg, 3,62 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se vertió en agua y el sólido resultante se recogió por filtración. El material en bruto se purificó por CLAR prep. para producir el compuesto del título (67 mg, 0,16 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,00 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,61 (c, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,35 (t, $J=8,0$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J=8,0$ Hz, 3H), 0,79 - 0,86 (m, 2H), 0,63 - 0,71 (m, 2H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,529 min, $[M+H]^+$ = 411,1

10

Ejemplo 39

15 2-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



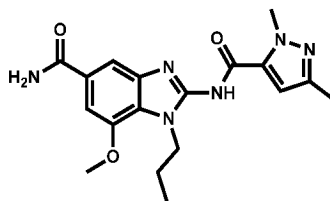
20

Una mezcla de ácido 1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (120 mg, 0,423 mmol), 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (105 mg, 0,423 mmol), EDC (122 mg, 0,634 mmol), HOAt (86 mg, 0,63 mmol) y DIPEA (109 mg, 0,846 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por CLAR prep. para producir el compuesto del título (13,7 mg, 0,034 mmol, 8,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,01 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,67 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,32 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 0,91 (t, $J=8,0$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,344 min, $[M+H]^+$ = 401,1

25

Ejemplo 40

2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



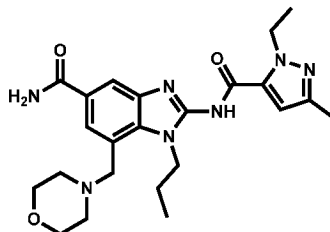
30

Una mezcla de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (169 mg, 1,21 mmol), 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 1,21 mmol), EDC (347 mg, 1,81 mmol), HOAt (279 mg, 1,81 mmol) y DIPEA (0,422 ml, 2,42 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el sólido resultante se recogió por filtración. El material en bruto se lavó con MeOH (2 ml) para producir el compuesto del título (62 mg, 0,17 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color púrpura claro. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,45 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,23 (s,

3H), 4,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (dd, $J=14,6, 7,4$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,408 min, $[M+H]^+ = 371,1$

Ejemplo 41

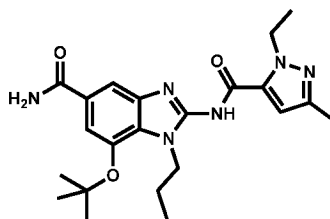
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



5 A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (122 mg, 0,791 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió DIPEA (0,324 ml, 1,86 mmol) y HATU (360 mg, 0,947 mmol). Después de 15 min, se añadió 2-amino-7-(morfolinometil)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,630 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a 25 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice (columna ultrarrápida de 4 g), eluyendo con DCM:MeOH 20:1 para dar el producto en bruto que se purificó otra vez por CLAR prep (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 μm), eluyendo con MeCN/agua (con TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (85 mg, 0,19 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,93 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (dd, $J=14,0, 7,0$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 2,40 (s, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,295 min, $[M+H]^+ = 454,2$

Ejemplo 42

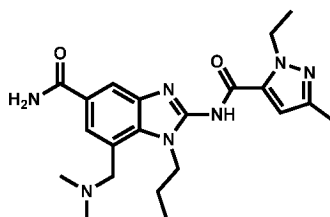
7-(*terc*-butoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



20 A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (167 mg, 1,08 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,378 ml, 2,17 mmol) y HATU (428 mg, 1,13 mmol). Después de 20 min, se añadió 2-amino-7-(*terc*-butoxi)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (250 mg, 0,861 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h a 20 °C. Se añadió agua y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con MeOH para producir el compuesto del título (110 mg, 0,255 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,63 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,30 - 4,38 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,77 (dd, $J=14,8, 7,4$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,36 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,562 min, $[M+H]^+ = 427,2$

Ejemplo 43

7-((dimetilamino)metil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



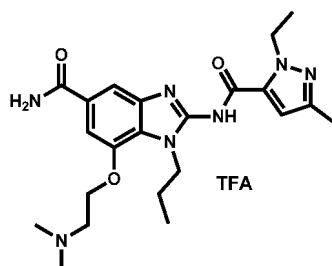
30 A ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (258 mg, 1,67 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (0,608 ml, 3,48 mmol) y HATU (800 mg, 2,10 mmol). Después de 15 min, se añadió 2-amino-7-((dimetilamino)metil)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (350 mg, 0,254 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a 25 °C. Se añadió agua, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (4 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron y el residuo se purificó sobre sílice (columna ultrarrápida de 4 g), eluyendo

35

con 10:1 de DCM:MeOH. El producto en bruto se purificó otra vez por CLAR prep (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 μ m), eluyendo con MeCN/agua (con TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (55 mg, 0,13 mmol, 52 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,76 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,53 - 4,59 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (dd, $J=15,5, 7,6$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,10 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,170 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412,1$

Ejemplo 44

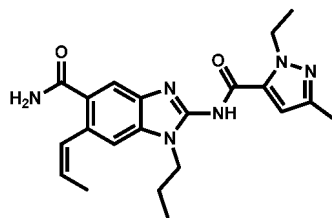
7-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



Una mezcla de 2-amino-7-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,655 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (151 mg, 0,982 mmol), HATU (324 mg, 0,851 mmol) y DIPEA (0,458 ml, 2,62 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a TA. Después de 6 h, se añadió NaHCO_3 ac. saturado (50 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). Las capas orgánicas se concentraron y el producto en bruto se purificó por CLAR prep. para producir el compuesto del título (11 mg, 0,020 mmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,88 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,57 - 4,69 (m, 4H), 4,35 (t, $J=68$ Hz, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 2H), 2,88 - 2,97 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,80 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,198 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441,9$

Ejemplo 45

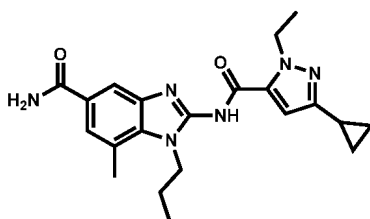
(Z)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-6-(prop-1-en-1-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una solución de (Z)-2-amino-6-(prop-1-en-1-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (1,00 g, 3,87 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,656 g, 4,26 mmol), DIPEA (2,03 ml, 11,6 mmol) y HATU (2,21 g, 5,81 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 60 $^\circ\text{C}$. Después de 3 h la reacción se concentró y el residuo se trituró con EtOAc (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). El producto en bruto se purificó por CLAR prep. (columna Gemini-C18, 5 μ de sílice, 21,2 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas polares decrecientes de agua (que contienen TFA al 0,1 %) y MeCN como eluyentes para producir el compuesto del título (120 mg, 0,274 mmol, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,77 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,77 - 5,90 (m, 1H), 4,61 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,20 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,75 - 1,91 (m, 5H), 1,30 - 1,43 (m, 3H), 0,91 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,461 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,3$

Ejemplo 46

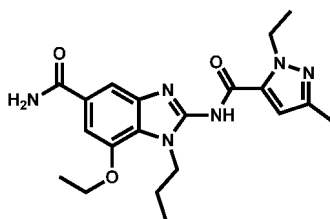
2-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una solución de 2-amino-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,861 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió ácido 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (202 mg, 1,12 mmol), HOAt (176 mg, 1,29 mmol), DIPEA (334 mg, 2,58 mmol) y EDC (248 mg, 1,29 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche y se concentró. El material resultante se agitó con agua (20 ml) y el sólido precipitado se filtró y se lavó con éter. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 µm), eluyendo con MeCN/agua (con TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (142 mg, 0,360 mmol, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30 (s a, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,62 (c, *J*=8 Hz, 2H), 4,32 (t, *J*=8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,70 - 1,76 (m, 2H), 1,27 - 1,37 (m, 3H), 0,99 (t, *J*=8 Hz, 3H), 0,80 - 0,89 (m, 2H), 0,59 - 0,65 (m, 2H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,520 min, [M+H]⁺ = 395,1

10 Ejemplo 47

7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

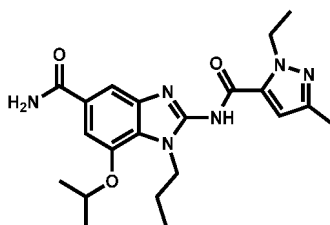


A una solución de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0,270 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (93 mg, 0,67 mmol) y yodoetano (46 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó a 60 °C y después de 16 h se añadió agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna y después CCF prep para dar el compuesto del título (15 mg, 0,038 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,37 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,57 - 5,79 (m, 1H), 4,75 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,36 - 4,50 (m, 2H), 4,29 (c, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,91 (dd, *J*=14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,53 (dt, *J*=18,3, 7,0 Hz, 6H), 1,03 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,535 min, [M+H]⁺ = 399,1

20

Ejemplo 48

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

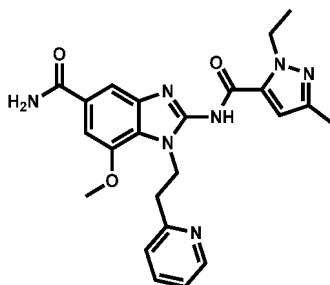


A una solución de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (74 mg, 0,20 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (69 mg, 0,50 mmol) y 2-yodopropano (38 mg, 0,22 mmol). La reacción se agitó a 60 °C y después de 16 h se añadió agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna y después CCF prep para dar el compuesto del título (30 mg, 0,073 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,35 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,52 - 5,82 (m, 1H), 4,88 (dt, *J*=11,8, 6,0 Hz, 1H), 4,75 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 4,33 - 4,50 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,89 (dd, *J*=14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,49 (dd, *J*=13,9, 6,4 Hz, 9H), 1,03 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,566 min, [M+H]⁺ = 413,1

30

Ejemplo 49

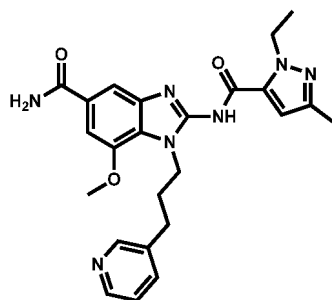
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (124 mg, 0,802 mmol), DIPEA (0,280 ml, 1,61 mmol) y HATU (458 mg, 1,20 mmol) en NMP (6 ml) se agitó a TA. Después de 1 h se añadió 2-amino-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 0,963 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por CLAR (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 20-30 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para producir el compuesto del título (37 mg, 0,083 mmol, 10 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,59 - 8,62 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 3H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,75 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,56 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33 - 3,42 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,32 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,209 min, [M+H]⁺ = 448,2

10 Ejemplo 50

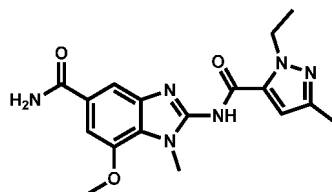
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A una solución de 2-amino-7-metoxi-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (380 mg, 1,17 mmol), HATU (888 mg, 2,34 mmol) y DIPEA (0,408 ml, 2,34 mmol) en DMF (5 ml) a 25 °C se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (198 mg, 1,29 mmol) en DMF (5 ml). Después de 12 h a 25 °C, la reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo, que se purificó por CLAR preparativa (Gemini-C18 150 x 21,2 mm, MeCN al 20-80 %/H₂O (TFA al 0,1 %)) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 0,015 mmol, 1,3 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,6 Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,67 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,23 min, [M+H]⁺ = 462,1

Ejemplo 51

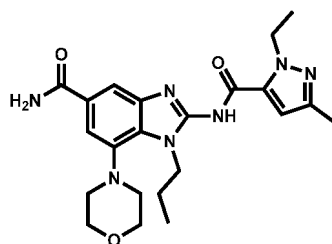
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



Una mezcla de 2-amino-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (888 mg, 4,03 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (622 mg, 4,03 mmol), DIPEA (782 mg, 6,05 mmol) y HATU (3,07 g, 8,06 mmol) en NMP (20 ml) se agitó a 50 °C. Después de 16 h, se añadió agua (30 ml) y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración y se liofilizó para producir el compuesto del título (40 mg, 0,11 mmol, 2,8 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,81 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,62 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,367 min, [M+H]⁺ = 357,1

Ejemplo 52

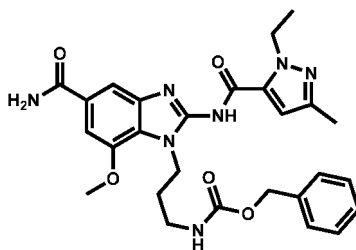
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-morfolin-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido fórmico



Una mezcla de 7-bromo-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (200 mg, 0,462 mmol), morfolina (0,500 ml, 0,462 mmol) y K_2CO_3 (96 mg, 0,69 mmol) en DMF (6 ml) se calentó a 180 °C en un reactor de microondas. Después de 1 h, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por CLAR prep. para producir el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol, 6,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,74 (c, $J=8$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J=8$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J=4$ Hz, 4H), 3,10 (t, $J=4$ Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,93 (c, $J=8$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J=8$ Hz, 3H), 1,04 (t, $J=8$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,429 min, $[M+H]^+ = 440,1$

10 Ejemplo 53

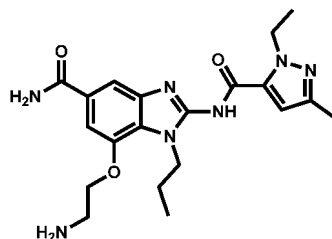
(3-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)carbamato de bencilo



Una mezcla de (3-(2-amino-5-carbamoil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)carbamato de bencilo (900 mg, 2,27 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (349 mg, 2,27 mmol), HATU (1,29 g, 3,40 mmol) y DIPEA (0,791 ml, 4,53 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió, se añadió agua (40 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por CLAR prep. para producir el compuesto del título (80 mg, 0,15 mmol, 6,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,61 (dd, $J=13,9, 6,8$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,09 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,85 - 1,96 (m, 2H), 1,35 (s, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,487 min, $[M+H]^+ = 534,1$

20 Ejemplo 54

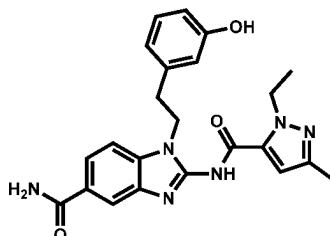
7-(2-aminoetoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



A una solución de (2-((5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (700 mg, 1,36 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se le añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol) en DCM (30 ml). La reacción se calentó a 25 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó por CLAR prep. (columna Gemini C18, 5 μ de sílice, 21,2 mm de diámetro, 150 mm de longitud), eluyendo con mezclas polares decrecientes de agua (que contenía TFA al 0,1 %) y MeCN para producir el compuesto del título (110 mg, 0,209 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,21 (s, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, $J=10,1$ Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,63 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,41 (dt, $J=14,3, 6,1$ Hz, 4H), 3,34 (d, $J=5,0$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (dd, $J=14,5, 7,3$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,149 min, $[M+H]^+ = 414,3$

Ejemplo 55

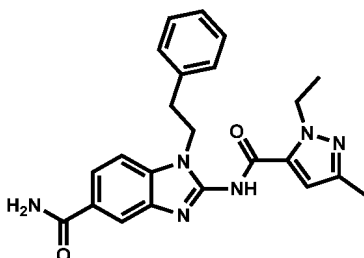
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(3-hidroxifenetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



- 5 2-amino-1-(3-hidroxifenetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (100 mg, 0,265 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (40,9 mg, 0,265 mmol), HATU (151 mg, 0,398 mmol) se combinaron en NMP (1,3 ml) y después se añadió DIPEA (97 μ l, 0,557 mmol). La reacción se irradió en un microondas a 140 °C durante 30 min. Para eliminar la presencia de la formación de éster del producto deseado, la reacción se trató con NaOH 2 N (0,6 ml) y se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a NH₄Cl (ac.) saturado gota a gota con agitación. El pH de la suspensión resultante era ~7. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se dejó en reposo durante 15 minutos. El sólido resultante se filtró y se secó en un horno de vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 20-60 %/H₂O (TFA al 0,1 %), para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,063 mmol) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,83 (s a, 1H) 9,29 (s a, 1H) 7,98 (s, 2H) 7,74 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,44 (d, *J*=8,28 Hz, 1H) 7,34 (s a, 1H) 7,05 (t, *J*=7,70 Hz, 1H) 6,60 - 6,73 (m, 3H) 6,58 (d, *J*=8,03 Hz, 1H) 4,63 (c, *J*=7,03 Hz, 2H) 4,40 (t, *J*=7,00 Hz, 2H) 3,00 (t, *J*=7,00 Hz, 2H) 2,20 (s, 3H) 1,36 (t, *J*=7,00 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 1,65 min, [M+H]⁺ = 433,1

Ejemplo 56

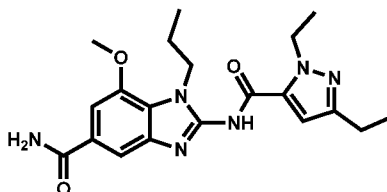
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



- 20 A una solución de 2-amino-1-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (491 mg, 1,752 mmol), ácido 1-etil-3-metil-1H-pirrol-5-carboxílico (324 mg, 2,102 mmol), HATU (666 mg, 1,752 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió DIPEA (453 mg, 3,50 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico (200 g), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (450 mg, 98 % puro, 60,5 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*=4,0 Hz, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,62 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,55 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,35 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,535, [M+H] = 447,1

Ejemplo 57

- 30 2-(1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

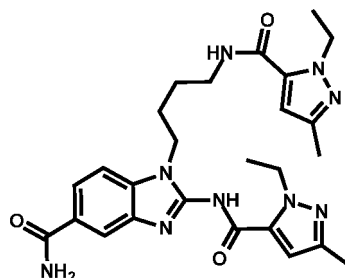


- Una mezcla de ácido 1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxílico (203 mg, 1,208 mmol), 2-amino-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (300 mg, 1,208 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (247 mg, 1,812 mmol), DIPEA (312 mg, 2,417 mmol), EDC (347 mg, 1,812 mmol) y DMF (12 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se vertió en hielo-agua, se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), después las capas de EtOAc se secaron sobre

Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CLAR prep. para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,048 mmol, 3,95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,63 (c, *J*=8,0 Hz, 2H), 4,55 (t, *J*=4,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78 (s, a, 1H), 2,59 (c, *J*=8,0 Hz, 2H), 1,80 (c, *J*=8,0 Hz, 2H), 1,35 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). 1,20 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,91 (t, *J*=8,0 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,501, [M+H]⁺ = 399,1

Ejemplo 58

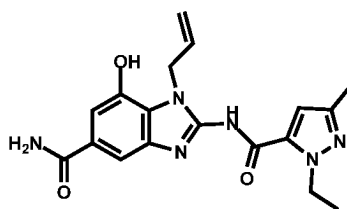
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



10 A un tubo MW de Biotage de 20 ml se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (22,11 mg, 0,143 mmol), 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (50 mg, 0,130 mmol), HATU (59,5 mg, 0,156 mmol), seguido de la adición de 1 ml de DMF. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 15 min. El producto se purificó en purificación por CLAR de fase inversa usando las condiciones básicas de Gemini, MeCN al 15-24 %/agua (NH₄OH al 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron y el producto precipitó de la solución después de permanecer en la campana durante una noche. Después se filtró para dar el compuesto del título (15 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,31 (t, *J*=7,07 Hz, 3H), 1,44 (t, *J*=7,07 Hz, 3H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,39 (t, *J*=6,69 Hz, 2H), 4,35 (t, *J*=6,95 Hz, 2H), 4,42 (c, *J*=7,07 Hz, 2H), 4,71 (c, *J*=6,99 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,59, 1,52 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr = 0,76 min, [M+H]⁺ = 520,4

Ejemplo 59

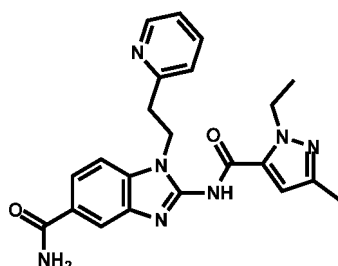
1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) y BBr₃ (1 M en DCM, 5,23 ml, 5,23 mmol) se agitaron a TA durante una noche. La CLEM mostró la formación del producto de desmetilación deseado como el producto principal. Este se inactivó con MeOH. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se recogió con DMSO. Después se purificó por CLAR de fase inversa usando condiciones ácidas (columna luna, acetonitrilo al 15-45 %/agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,037 mmol, 14 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,53 (d, *J*=1,26 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 6,06-6,19 (m, 1H), 5,23 (dd, *J*=1,01, 10,36 Hz, 1H), 5,18 (d, *J*=5,31 Hz, 2H), 5,14 (dd, *J*=1,01, 17,18 Hz, 1H), 4,72 (c, *J*=7,16 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (t, *J*=7,07 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr = 0,75 min, [M+H]⁺ = 369,1

Ejemplo 60

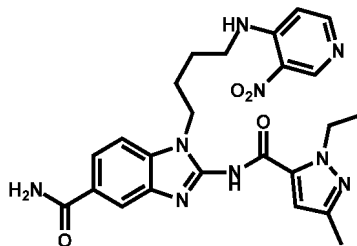
35 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido 2 trifluoroacético



Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (41,7 mg, 0,271 mmol), HATU (103 mg, 0,271 mmol), HOBT (3,46 mg, 0,023 mmol) y DIPEA (197 μ l, 1,128 mmol), se preparó a TA en DMF (1,20 ml) y se dejó en agitación durante varios minutos. Después de ello, la mezcla se trató con 2-amino-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 bromhidrato (100 mg, 0,226 mmol), en una porción y la mezcla se dejó después en agitación a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó usando CLAR de fase inversa [MeCN al 2-30 %:agua (modificador TFA al 0,1 %), columna luna C18 50x30 mm, 47 ml/min] para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 0,135 mmol, 60,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1 H (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 12,75 (s a, 1H), 8,59 (d, *J*=4,65 Hz, 1H), 8,08 (t, *J*=7,46 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=1,22 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J*=8,44, 1,59 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 7,53 (t, *J*=6,36 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,56 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,53 - 6,61 (m, 1H), 4,50 - 4,68 (m, 4H), 3,39 (t, *J*=6,36 Hz, 2H), 2,15 - 2,24 (m, 3H), 1,32 (t, *J*=7,09 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,57 min, [M+H]⁺ = 418,3

Ejemplo 61

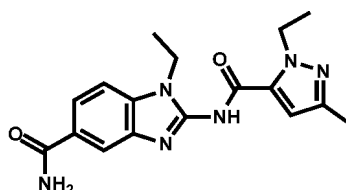
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-((3-nitropiridin-4-il)amino)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



A un recipiente de reacción de 20 ml se le añadió 4-cloro-3-nitropiridina (83 mg, 0,522 mmol), 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, 2 clorhidrato (200 mg, 0,438 mmol), DMSO (5 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,182 ml, 1,043 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se diluyó con agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío. Después se purificó usando CLAR de fase inversa [MeCN al 10-40 %:agua (modificador TFA al 0,1 %), columna Sunfire C18 30x150 mm de Waters, 50 ml/min] para proporcionar el compuesto del título (99,1 mg, 0,196 mmol, 44,7 % de rendimiento). RMN 1 H (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,09 Hz, 3H), 1,65 (quint., *J*=7,21 Hz, 2H), 1,84 - 1,95 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,58 (d, *J*=6,11 Hz, 2H), 4,28 (t, *J*=6,60 Hz, 2H), 4,60 (c, *J*=7,01 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=8,56 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=8,31, 1,47 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=1,22 Hz, 2H), 8,27 (d, *J*=6,85 Hz, 1H), 9,21 - 9,40 (m, 2H), 12,85 (s a, 1H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,66 min, [M+H]⁺ = 506,4

Ejemplo 62

1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

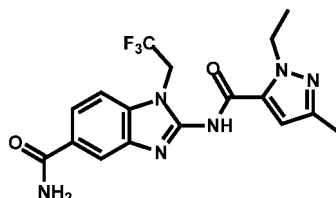


Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (61,0 mg, 0,396 mmol), HATU (150 mg, 0,396 mmol), DIPEA (0,34 ml, 1,959 mmol) y HOBT (6,00 mg, 0,039 mmol) en DMF (1,3 ml) se preparó a TA y se dejó en agitación durante varios minutos. Después de ello, la mezcla se trató con 2-amino-1-etil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (80 mg, 0,392 mmol) en una porción y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó usando CLAR de fase inversa [MeCN al 10-40 %:agua (modificador TFA al 0,1 %), columna luna C18 50x30 mm, 47 ml/min] para dar el compuesto del título (48 mg, 0,100 mmol, 25,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1 H (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 12,77 (s, 1H), 7,88 - 8,06 (m, 2H), 7,81 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,62 (c, *J*=6,78 Hz, 2H), 4,25 (c, *J*=6,69 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,34 (dt,

$J=14,43, 7,09$ Hz, 6H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,76 min, $[M+H]^+ = 341$.

Ejemplo 63

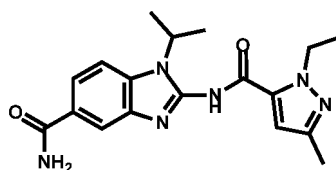
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



5 Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (48,2 mg, 0,313 mmol), HATU (119 mg, 0,313 mmol), DIPEA (0,27 ml, 1,549 mmol) y HOBt (4,74 mg, 0,031 mmol) se preparó a TA en DMF (1,03 ml) y se dejó en agitación durante varios minutos. Después de ello, la mezcla se trató con 2-amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (80 mg, 0,313 mmol) en una porción y la mezcla se dejó después en agitación a TA durante 18 h. La
10 mezcla de reacción se filtró y se purificó usando CLAR de fase inversa [MeCN al 10-40 %:agua (modificador TFA al 0,1 %), columna luna C18 50x30 mm, 47 ml/min] para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 0,103 mmol, 33,2 % de rendimiento), en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13,01 (s a, 1H), 7,93-8,03 (m, 2H), 7,82 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,28$ Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,19 (c, $J=8,95$ Hz, 2H), 4,60 (c, $J=6,94$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,35 (t, $J=7,03$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,85 min,
15 $[M+H]^+ = 395,2$

Ejemplo 64

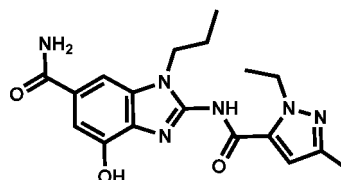
2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético



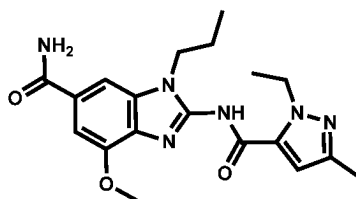
20 Una mezcla de ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (41,6 mg, 0,270 mmol), HATU (103 mg, 0,270 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,337 mmol) y HOBt (4,10 mg, 0,027 mmol) se preparó a TA en DMF (0,89 ml) y se dejó en agitación durante varios minutos. Después de ello, la mezcla se trató con 2-amino-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, bromhidrato (80 mg, 0,267 mmol) en una porción y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó usando CLAR de fase inversa [MeCN al 10-40 %:agua (modificador TFA al 0,1 %), columna luna
25 C18 50x30 mm, 47 ml/min] para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,101 mmol, 37,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 7,95 - 8,05 (m, 2H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,18 (dt, $J=13,94, 6,97$ Hz, 1H), 4,60 (c, $J=7,09$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,58 (d, $J=7,09$ Hz, 6H), 1,35 (t, $J=7,09$ Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM D): Tr = 0,82 min,
30 $[M+H]^+ = 355,2$

Ejemplo 65

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida

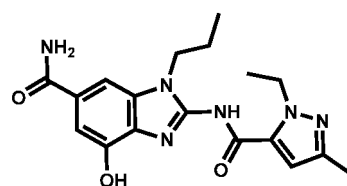


Etapa 1: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida



5 Una mezcla de HATU (2,99 g, 7,85 mmol), 2-amino-4-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (1,5 g, 6,04 mmol), DIPEA (2,64 ml, 15,10 mmol) y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,211 g, 7,85 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se trató después con 40 ml de agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH (15 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 3,51 mmol, 58,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,17 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,47 (s a, 2H), 6,64 (s a, 1H), 4,60 (s a, 2H), 4,14 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,81 (s a, 2H), 1,34 (s, 3H), 0,92 (s a, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A) Tr 1,474 min, [M+H]⁺ = 385,1

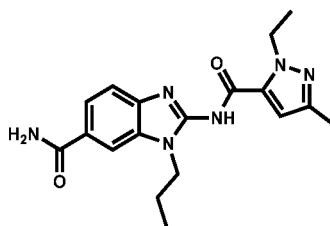
Etapa 2: 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida



10 A la suspensión de 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (200 mg, 0,520 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió tribromoborano (391 mg, 1,561 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después, la mezcla se inactivó con agua (3 ml) y el disolvente orgánico se eliminó al vacío. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y Et₂O y se secó para dar el compuesto del título (120 mg, 0,324 mmol, 62,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,37 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 39,6 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,81 (dd, *J* = 14,5, 7,3 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,336 min, [M+H]⁺ = 371,1

Ejemplo 66

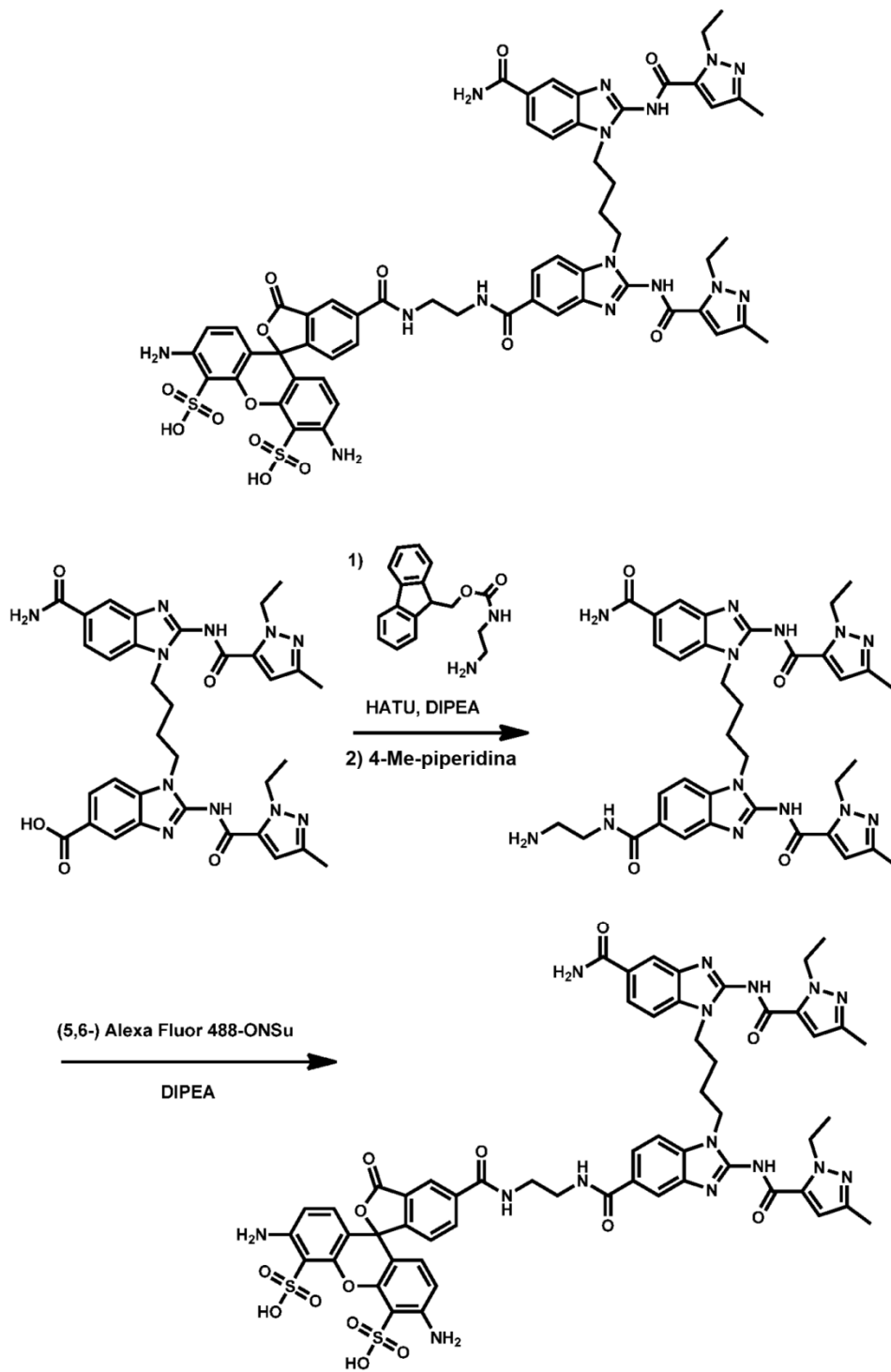
20 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida



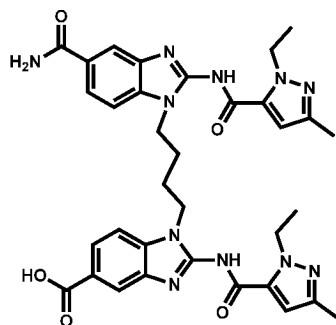
25 A una solución de 2-amino-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (200 mg, 0,916 mmol) en DMF (10 ml) a TA se le añadió ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (141 mg, 0,917 mmol), HOAt (248 mg, 1,82 mmol), DIPEA (236 mg, 1,83 mmol) y EDC (352 mg, 0,916 mmol) en una carga. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche y se vertió en agua (20 ml). El sólido resultante se lavó con DCM (2 ml) y éter de petróleo (20 ml) y se secó para producir el compuesto del título (90 mg, 0,25 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,80 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,63 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,83 (dd, *J* = 14,5, 7,3 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). CLEM (Procedimiento de CLEM A): Tr = 1,321 min, [M+H]⁺ = 355,2

30 Ligando de ensayo AlexaFluor-488 FRET

Ácido 3',6'-diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)etil)carbamoil)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanten]-4',5'-disulfónico

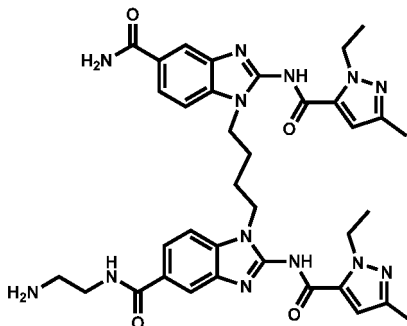


Diclorhidrato de ácido 1-(4-(5-carbamoi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



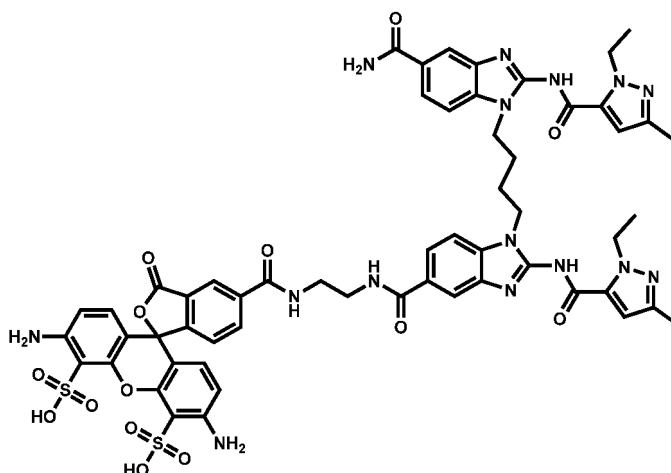
5 A 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo sal de ácido bis trifluoroacético (400 mg, 0,434 mmol, ejemplo 23) en THF (3,47 ml), MeOH (3,47 ml) y agua (1,74 ml) a TA se le añadió hidróxido potásico 8 M (1,09 ml, 8,68 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró y se añadió agua. La mezcla se acidificó a pH 4-5 con HCl ac. 7 N y el sólido de color gris resultante se recogió por filtración para producir el compuesto del título (335 mg, 0,423 mmol, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,82 - 12,95 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s a, 2H), 7,83 (d, *J*=8,34 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=8,34 Hz, 1H), 7,58 (t, *J*=7,33 Hz, 2H), 7,36 (s a, 1H), 6,60 (d, *J*=4,80 Hz, 2H), 4,58 (d, *J*=6,57 Hz, 4H), 4,29 (s a, 4H), 2,10 (s, 6H), 1,88 (s a, 4H), 1,31 (t, *J*=6,95 Hz, 6H); CLEM (Procedimiento de CLEM C): Tr = 0,83 min, [M+H]⁺ = 680,5

10 Etapa 1: *N*-(2-aminoetil)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida sal de ácido trifluoroacético

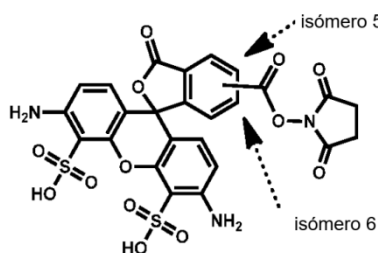


15 Se disolvió ácido 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (10 mg, 0,015 mmol) (con sonicación) en DMSO (300 µl) a 37 °C. A esto se le añadió una solución de clorhidrato de (2-aminoetil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (6,9 mg, 0,022 mmol) y HATU (7,6 mg, 0,020 mmol) en DMSO (100 µl) seguido de DIEA (10 µl, 0,057 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con DMF (600 µl), se añadió 4-metilpiperidina (400 µl) y la reacción se agitó a TA 1 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se diluyó con 1:1 DMSO:MeOH (<1 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa (columna preparativa Jupiter C18, 10 ml/min), eluyendo con 30-100 % de (9:1 ACN: agua) en agua (aditivo TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (8,45 mg, 10,1 µmol, 69 % de rendimiento). CLEM (Procedimiento de CLEM G): Tr = 0,62 min, [M+H]⁺ = 722,4

25 Etapa 2: ácido 3',6'-diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)etil)carbamoil)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanten]-4',5'-disulfónico



Se disolvió *N*-(2-aminoetil)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (8,45 mg, 10,1 μ mol) en DMF (200 μ l) y se añadió a (5,6-) Alexa Fluor 488-ONSu sólido (5,00 mg, 7,92 μ mol). El reactivo comercial Alexa Fluor 488-ONSu era una mezcla de los isómeros posicionales 5 y 6.



Cuando se realizó la solución, se añadió DIPEA (2 μ l, 0,01 mmol) y la mezcla se agitó (por acción de vórtice) durante una noche en ausencia de luz. La CLEM reveló formación de picos de producto de elución temprana y tardía con el peso molecular previsto ($[M+H]$ 1238,6). La reacción se concentró y el residuo se disolvió en 1:1 DMSO:MeOH (<1 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa (columna preparativa Jupiter C18, 10 ml/min), eluyendo con 15-100 % de (9:1 ACN:agua) en agua (aditivo TFA al 0,1 %). Se obtuvo el isómero posicional de elución temprana con alta pureza. En contraste, las fracciones del isómero de elución tardía también contenían material de partida sin reaccionar. Estas fracciones que contenían el isómero de elución tardío impuro se agruparon y se concentraron. Este residuo se disolvió en 1:1 de DMSO:MeOH (<1 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa (columna preparativa Waters SymmetryPrep, 10 ml/min), eluyendo con 15-100 % de (9:1 ACN: agua) en agua (aditivo TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (isómero de elución tardío, 1,94 mg, 1,49 μ mol, 19 % de rendimiento). CLEM (Procedimiento de CLEM H): $T_r = 0,69$ min, $[M+H]^+ = 1238,6$. Se advierte que la estructura putativa del compuesto del título (isómero 5) no está basada en una determinación estructural rigurosa sino que se basa en observaciones previas de que el isómero posicional 5 habitualmente es el isómero de elución tardío en los procedimientos de CLAR de fase inversa.

20 Ensayos biológicos:

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son moduladores de STING y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por STING. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse utilizando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto como modulador de STING, así como tejidos y modelos *in vivo*.

25 El valor de la pCl_{50} de cada compuesto se informó en al menos un experimento o por el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos descritos en el presente documento pueden tener variaciones razonables dependiendo de las condiciones y procedimientos específicos utilizados por la persona que realiza los experimentos.

Ensayo SPA (forma sigla de *Scintillation Proximity Assay*, ensayo de centelleo por proximidad): Se desarrolló un ensayo de unión de radioligando para medir las interacciones cuantitativas de los compuestos de Fórmula (I) y el dominio terminal carboxilo (DCT) de STING mediante competición con 3H-cGAMP (guanina cíclica marcada con tritio (2',5') monofosfato-adenina (3',5') monofosfato). Véase también Li y col. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014,)). Una proteína que codifica la secuencia de STING humana que abarca los restos 149 a 379 (ID del gen 340061) se expresó en bacterias con un péptido Flag® carboxilo terminal fusionado con AviTag™ para biotilación y etiqueta de hexahistidina para purificación por afinidad. La proteína STING-Flag-AviTag-6Xhis purificada se biotiniló por completo utilizando la enzima BirA (Beckett D. y col., Protein Science, 1999, 8:921-929). La potencia relativa de

- los compuestos de Fórmula (I) se determinó por competición en reacciones de unión en equilibrio que contenían STING biotinilado 50 nM, 3H-cGAMP 50 nM y perlas de ensayo de centelleo por proximidad recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer) 1,25 mg/ml en tampón salino tamponado con fosfato. Las reacciones de unión se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leyeron utilizando un lector de placas de luminiscencia. Las curvas de respuesta a la dosis se normalizaron con respecto a un control que refleja la inhibición completa de la unión de 3H-cGAMP por cGAMP sin marcar 10 μ M y sin control de compuesto. La pCl₅₀ aparente se determinó utilizando un modelo de unión convencional de dos estados. En estas condiciones, la constante de inhibición aparente para el compuesto de control positivo cGAMP es de 40-50 nM, que es aproximadamente diez veces mayor que su afinidad real de 4-5 nM (Zhang X. y col., Molecular Cell, 2013, 51:1-10).
- 10 Ensayo FRET (forma sigla de *Scintillation Proximity Assay*, ensayo de centelleo por proximidad): La potencia de unión de las moléculas al dominio C-terminal (DCT) de STING humana se determinó utilizando un ensayo de unión de competición. En este ensayo, se empleó la proteína recombinante STING (149-379) con una etiqueta Avi biotinilada C-terminal. Cuando se une a STING, una sonda de sitio activo marcada con Alexa488 acepta la emisión de 490 nm de Tb-Estreptavidina-Avi-STING y se mide un aumento de fluorescencia a 520 nm. Las moléculas que compiten por el sitio de unión de la sonda darán como resultado una señal baja de 520 nm. El ensayo se realizó en placas negras de 384 pocillos Greiner (N.º Catálogo 784076) que contenían 100 nl de compuestos en DMSO puro. Se añadió a la placa una solución de STING 500 pM, Estreptavidina-Lumi4-Tb 500 pM y una sonda de Alexa488 100 nM en solución salina tamponada con fosfato que contenía pluronic F127 al 0,02 % (p/v) y albúmina de suero bovino al 0,02 % (p/v) utilizando un Manipulador de líquidos Combi (ThermoFisher). Las placas se centrifugaron durante 1 min a 500 rpm, se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente, y después se midió la emisión de fluorescencia a 520 nm después de una excitación láser de 337 nm en un lector de placas Envision (Perkin-Elmer). Los valores de pCl₅₀ se determinaron utilizando un ajuste de curva de cuatro parámetros convencional en ABASE XE.
- 25 Utilizando el ensayo SPA descrito anteriormente, los compuestos de los Ejemplos 1-10, 13-27, 30-35, 37, 39-43, 47-50, 53-64 presentaron valores de pCl₅₀ en el intervalo de 3,7 a 6,1.
- Utilizando el ensayo FRET descrito anteriormente, los compuestos de los Ejemplos 1-5, 9, 11-13, 15-27, 30-35, 37, 39, 41-50, 52-57, 61-66 presentaron valores de pCl₅₀ en el intervalo de 5,2 a 6,9.

Por ejemplo, la Cl₅₀ del ensayo SPA y FRET para los siguientes ejemplos son:

Ejemplo N.º	Ensayo SPA (pCl ₅₀)	Ensayo FRET (pCl ₅₀)
1	4,4	4,4
2	4,3	4,6
3	5,2	5,5
4	5,0	4,9
9	4,6	5,1
13	5,3	5,6
14	4,9	< 3,9
15	4,5	4,5
17	5,8	6,0
24	5,4	5,7
27	5,4	5,6
30	4,7	5,0
37	5,2	5,5
41	5,5	5,4
50	5,1	5,3
53	6,1	6,3
57	4,4	6,9

Ensayos funcionales celulares

- 30 La función de los compuestos de Fórmula (I) puede determinarse en ensayos celulares que detectan la activación específica de STING y/o la inhibición la secreción de la proteína IFN β .
- Ensayo funcional I (ensayo de antagonista de CMSP): La inhibición de STING por los compuestos de Fórmula (I) puede determinarse midiendo la pérdida de interferón β secretad por las CMSP estimuladas con virus Bacmam, un virus de ADN bicatenario, después del tratamiento con distintas dosis de compuestos de Fórmula (I). Las células CMSP congeladas se descongelaron y diluyeron en medio (RPMI-1640 con NaHCO₃ 1,5 g/l, glucosa 4,5 g/l, Hepes 10 mM y NaPiruvato 1 mM, SFB al 10 %) a una concentración final de 5X10⁵ células/ml seguido de infección con virus Bacmam a una MOI final de 43. La suspensión de CMSP-virus Bacmam se dispensó en una placa de cultivo de tejidos de 384 pocillos (Greiner 781073) a una densidad de 25.000 células por pocillo conteniendo 250 nl de compuesto diluido en DMSO. El nivel de proteína IFN β secretada en el medio de cultivo se midió después de 24 horas de incubación a 37 °C utilizando un kit de electroquimioluminiscencia de IFN β humana (Meso Scale Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante. El porcentaje de inhibición se determinó con respecto a los controles que carecen de tratamiento con
- 40

compuesto o infección por virus Bacmam, y se representó en función de la concentración de compuesto para determinar la pCI_{50} , utilizando un modelo convencional de dos estados de inhibición de receptor-ligando.

5 Ensayo funcional II (ensayo de agonista de CMSP): La activación de STING por los compuestos de Fórmula I se determinó midiendo los niveles de IFN β secretados por las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas tratadas con distintas dosis de compuestos de Fórmula (I). Las células CMSP congeladas se descongelaron, se resuspendió en medio (RPMI-1640 con NaHCO $_3$ 1,5 g/l, glucosa 4,5 g/l, Hepes 10 mM y NaPiruvato 1 mM, SFB al 10 %, lipopolisacárido 10 ng/ml) a una concentración final de 5×10^5 células/ml y se dispuso en una placa de cultivo de tejidos de 384 pocillos (Griener 781073) a una densidad de 15.000 células por pocillo conteniendo 250 nl de compuesto diluido en DMSO. El nivel de proteína IFN β secretada en el medio de cultivo se midió después de tres horas de incubación a 37 °C utilizando un kit de electroquimioluminiscencia de IFN β humana (Meso Scale Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante. El porcentaje de activación se determinó con respecto al tratamiento con DMSO de control y un gráfico en función de la concentración de compuesto, para determinar la pCE_{50} utilizando un modelo convencional de activación de receptor.

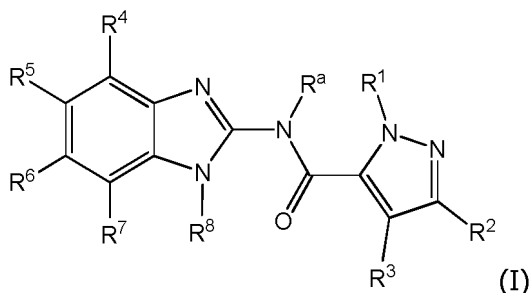
15 Ensayo funcional III (ensayo de agonista de HEK TS): La activación de STING en las células puede determinarse utilizando un ensayo indicador de luciferasa en células de riñón embrionario humano (HEK293T) cotransfectadas con plásmidos que expresan STING y la enzima luciferasa de luciérnaga dirigida por el promotor de elementos de respuesta estimulada por interferón (pSRE-Luc) (Agilent Technologies). La STING humana de longitud completa (ID del gen 340061) y la guanina adenina sintasa cíclica humana (cGAS) de longitud completa (secuencia de referencia NM_138441.2) se clonaron en vectores de expresión de células de mamífero que contenían un promotor de citomegalovirus. Las transfecciones se prepararon utilizando una suspensión celular con Fugene® 6 siguiendo las instrucciones del fabricante (3:1 Fugene®: ADN). Se dispensaron cincuenta microlitros de la suspensión de transfección en pocillos de una placa de 384 pocillos que contenían 250 nl de un compuesto de Fórmula (I). La composición final del pocillo contenía 20.000 células/pocillo, STING 1 ng, pSRE-Luc 20 ng y el vector vacío pcDNA3.1 (Invitrogen) para llevar la concentración total de ADN a 125 ng. Los pocillos de control que se espera que generen la activación máxima de STING se cotransfectaron con un plásmido de expresión de cGAS. Las placas se sellaron y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. La expresión de la luciferasa de luciérnaga se procesó utilizando el sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo® (Promega) y se analizó utilizando un lector de placas de luminiscencia de laboratorio convencional. Los datos se normalizaron con respecto a la respuesta de luminiscencia en presencia de cGAS, se representaron en función de la concentración de compuesto y se ajustaron utilizando un modelo convencional de activación del receptor para obtener la pCE_{50} .

Utilizando el Ensayo Funcional III (ensayo de agonista de HEK TS) descrito anteriormente, los Ejemplos 1-5, 9-11, 13-27, 29-66 presentaron valores de pCE_{50} en el intervalo de 4,3 a 6,2. Por ejemplo, la pCE_{50} de los siguientes ejemplos son:

Ejemplo N.º	Ensayo de HEK (pCE_{50})
1	4,4
2	4,5
3	6
4	4,5
9	5,1
13	5,4
14	5,6
15	4,9
17	6,1
24	6,0
27	5,5
30	5,1
37	5,2
41	6,0
50	5,1
53	6,2
57	5,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en la que:

- 5 R^a es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄ o alquinilo C₁-C₄;
 R^1 es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en la que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido está
 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d y
 -OCONR^cR^d;
- 10 R^2 es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆ o ciclopropilo;
 R^3 es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;
 cada uno de R^4 y R^7 se selecciona independientemente entre H, halógeno, halo(alquilo C₁-C₆), halo(alcoxi C₁-C₆)-
 , hidroxilo, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c,
 -N(R⁹)SO₂(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), -N(R⁹)CO(alquil C₁-C₂)-N(R^h)(R^f), (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido,
 15 (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-
 C₄)amino- opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en los que el
 (alquilo C₁-C₆) de dicho (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido, (alquil C₁-C₆)oxi- opcionalmente sustituido, (alquil
 C₁-C₆)amino- opcionalmente sustituido y (alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₄)amino- opcionalmente sustituido está
 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -OH, -OR^c, -
 NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c,
 20 -CO₂H, -CO₂R^c, -CN, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂,
 -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, fenilo opcionalmente sustituido, grupo
 heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente
 sustituido, en el que dicho fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6
 25 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre
 halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄),
 hidroxilo-(alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -
 COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d y en el que dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido está
 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno,
 hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), hidroxilo-
 30 (alquilo C₁-C₄)-, halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -
 CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
- uno de R^5 y R^6 es -CON(Rⁱ)(R^j) y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre H, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄- o
 alquenilo C₁-C₄- o
- 35 R^5 es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R^4 forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o
 R^5 es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R^6 forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o
 R^6 es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R^5 forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros o
 R^6 es -CON(Rⁱ)(R^j) y (Rⁱ) tomado junto con R^7 forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros,
 R^8 es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo(alquilo C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido,
 alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente
 40 sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros
 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆
 opcionalmente sustituido, alquilfenilo -C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6
 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil
 C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,
- 45 en el que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,
 heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente
 sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente
 sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros
 50 opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-
 heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes
 seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -NR^dR^c, -OCOR^c,
 -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c,

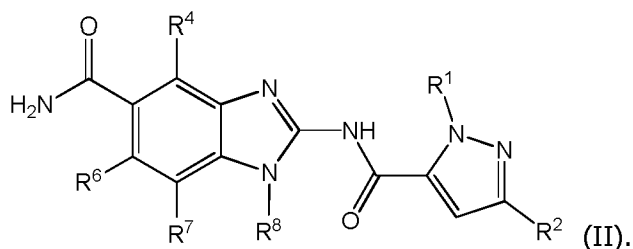
- SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c,
 -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c y -NR^dSO₂R^c,
 cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄,
 halo(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-OH, -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-N(R^e)(R^f), -(alquil C₁-C₄)-O-
 5 CO(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-CO-O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo
 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6
 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-
 cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-
 10 heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros
 opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,
 en el que el resto cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de
 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 9-
 10 miembros opcionalmente sustituido de dicho cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,
 15 heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente
 sustituido, heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente
 sustituido, -alquil C₁-C₄-fenilo opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 4-6 miembros
 20 opcionalmente sustituido, -alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o -alquil C₁-C₄-
 heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes
 seleccionado cada uno independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-
 C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-,
 ',
 alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d;
 cada R^d es independientemente H o alquilo C₁-C₄;
 cada R^e es independientemente H,
 25 alquilo C₁-C₄, -CO(alquilo C₁-C₄), -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -CO-(heterocicloalquilo de 5-6
 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente
 sustituido), -CO(heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido), -CO(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo de 5-6
 miembros opcionalmente sustituido),
 en el que el heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros
 30 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno
 independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo
 C₁-C₄, halo(alquilo C₁-C₄), halo(alcoxi C₁-C₄)-,
 alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo-(alcoxi C₂-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-(alcoxi C₁-C₄)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) y -CO₂R^d; cada R^f es
 35 independientemente H o alquilo C₁-C₄;
 cada uno de R^g y R^h es independientemente H o alquilo C₁-C₄ o R^g y R^h, tomados junto con el átomo a átomos a
 través de los cuales están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros;
 Rⁱ es H, alquilo C₁-C₄ o hidroxilo(alquilo C₁-C₄)- y
 R^j es H o alquilo C₁-C₄
- o un tautómero del mismo
 40 o una sal del mismo.
2. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^a es H o metilo.
3. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ es
 alquilo C₁-C₄ sin sustituir.
4. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R²
 45 es metilo, etilo o ciclopropilo.
5. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³
 es H o alquilo C₁-C₄.
6. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que uno
 de R⁴ y R⁷ es H y el otro de R⁴ y R⁷ se selecciona entre H, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil
 50 C₁-C₄)amino-, (alquilo C₁-C₄), hidroxilo(alquilo C₁-C₄)-, amino(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄)-, (alquil
 C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquilo C₁-C₄)-, alcoxi C₁-C₄-, hidroxilo(alcoxi C₂-C₄)-, amino(alcoxi C₂-C₄)-, (alquil C₁-
 C₄)amino(alcoxi C₂-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alcoxi C₂-C₄)-, heterocicloalquil-(alquilo C₁-C₄)- de 6
 miembros, fenil(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)OCONH(alquilo C₁-C₄)-, hidroxilo(alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)CONH-
 , (alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, amino(alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CONH-, (alquil C₁-
 55 C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CONH-, amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-
 C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, hidroxilo(alquil C₁-C₄)CONH-
 , hidroxilo(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, HO₂C(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)OCO(alcoxi C₁-C₄)-, H₂NCO(alcoxi C₁-
 C₄)-, (alquil C₁-C₄)HNCO(alcoxi C₁-C₄)-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)NCO(alcoxi C₁-C₄)-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y -
 NHSO₂(alquilo C₁-C₄).
7. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁵

es $-\text{CON}(\text{R}^i)(\text{R}^j)$ y R^6 es H, en la que R^i es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^j es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

8. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^6 es H.

5 9. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido.

10. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-9, que tiene la fórmula (II):



11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 10 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 15 (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- 1-(4-aminobutil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 4-((4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)amino)-3-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo;
- 2-amino-1-(4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;
- 20 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- (E)-4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-en-1-il)carbamat de *terc*-butilo;
- (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-il)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 25 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(3-hidroxipropoxi)-1-propil-1H-benzo-[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 30 (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- (1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 7-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 35 (4-(5-carbamoil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- (R)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(2-hidroxietoxi)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-butil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 40 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-pentil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isobutil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- (1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isopentil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-N-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 45 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-butil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 50 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 4-(cianometil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-3-propil-3H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
- 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
- 2-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;

- 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(morfolinometil)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 7-(*terc*-butoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 5 -((dimetilamino)metil)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (Z)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-6-(prop-1-en-1-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 7-etoxi-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-isopropoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 10 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-(3-(piridin-3-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-morfolin-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 15 (3-(5-carbamoiil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)carbamato de
 bencilo;
 7-(2-aminoetoxi)-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(3-hidroxifenetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 20 2-(1,3-dietil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-metoxi-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)butil)-1H-benzo[d]imidazol-
 5-carboxamida;
 1-alil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-hidroxil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(4-((3-nitropiridin-4-il)amino)butil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 25 1-etil-2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-hidroxil-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida o
 30 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida
 o un tautómero del mismo
 o una sal del mismo.
12. El compuesto, tautómero o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que
 la sal es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 35 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo de acuerdo con la reivindicación 12 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 12 para
 su uso en terapia.
- 40 15. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 12 para
 su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa, en el que la enfermedad infecciosa se selecciona de virus de
 la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), papilomavirus humano
 (PVH) y gripe.
16. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la
 reivindicación 15, en el que la enfermedad infecciosa es VHB.