

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 749 186**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 239/72 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2015 PCT/EP2015/059453**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15169677**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015 E 15720077 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3140300**

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

(30) Prioridad:

07.05.2014 EP 14167373

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

19.03.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BLUM, ANDREAS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 749 186 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Quinazolinas sustituidas con sulfoximina para composiciones farmacéuticas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina y a estos compuestos para su uso como inhibidores de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasas y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

El documento WO 2008/141843 A1 describe derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina como inhibidores de quinasa. El documento WO 2011/104340 A1 describe tienopirimidinas como inhibidores de la actividad de la quinasa Mnk.

Además, la presente invención se refiere a los derivados de quinazolina sustituidos con sulfoximina de la invención para usar en un procedimiento para la profilaxis y/o terapia de la diabetes, particularmente la diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia y obesidad, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus consecutivas complicaciones y trastornos asociados a los mismos.

Antecedentes de la invención

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

La presente invención se dirige más particularmente a compuestos para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades metabólicas en particular del metabolismo de lípidos y carbohidratos y las complicaciones y trastornos consecutivos asociados con ellas.

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

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

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

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

En una realización de la presente invención, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y sus consecutivas complicaciones y trastornos, tales como tolerancia alterada a la glucosa, diabetes (preferentemente, diabetes tipo II), complicaciones diabéticas, tales como gangrena diabética, artropatía diabética,

osteopenia diabética, glomerosclerosis diabética, nefropatía diabética, dermopatía diabética, neuropatía diabética, catarata diabética y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome de pies diabéticos, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglucémico, coma hiperglucémico, acidosis diabética, cetoacidosis diabética, glomerulonefrosis intracapilar, síndrome de Kimmelstiel-Wilson, amiotrofia diabética, neuropatía autonómica diabética, mononeuropatía diabética, polineuropatía diabética, angiopatías diabéticas, angiopatía periférica diabética, úlcera diabética, artropatía diabética u obesidad en la diabetes.

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

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hematopoyéticos y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como leucemia mieloide aguda (LMA), Morbus Hodgkin, linfoma no Hodgkin; enfermedad hematopoyética, leucemia no linfocítica aguda (LNLA), enfermedad mieloproliferativa, la leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mielomonocítica aguda (LMMoA), mieloma múltiple, policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), tumor de Wilm o sarcoma de Ewin.

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer y complicaciones y trastornos consecutivos, tales como cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma ovárico, carcinoma cervical, cáncer endometrial, tumor cerebral, cáncer testicular, carcinoma laringeo, osteocarcinoma, cáncer prostático, retinoblastoma, carcinoma hepático, cáncer broncopulmonar, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma tiroideo, cáncer de esófago, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de piel, osteosarcoma, rhabdomiosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer metastásico, caquexia o el dolor.

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

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

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

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

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

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

50 Las composiciones de la presente invención son útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y complicaciones y trastornos consecutivos. como inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones tales como la artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y la artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eczema, dermatitis, formación de injertos agudos o crónicos, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y la esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como la enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endomiometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos

relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomielitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias tales como el asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar inflamatoria y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, valvulopatía mitral reumática, valvulopatía aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, la espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis del hombro o bursitis,gota, pseudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias de la tiroide seleccionadas de la tiroditis granulomatosa, tiroditis linfocítica, tiroditis fibrosa invasiva, tiroditis aguda; tiroditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfoadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis con semilunas, pancreatitis, endomiometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, pirosis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásica, fibrosis intestinal, bronquiectasia y atropatías enteropáticas.

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

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

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

35 De manera adicional, las composiciones de la invención se pueden usar en un procedimiento para tratar la inflamación asociada a enfermedades autoinmunes, incluyendo, aunque no de forma limitativa, lupus sistémico eritematoso, la enfermedad de Addison, la enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, la artritis reumatoide, esclerodermia, la tiroditis crónica, enfermedad de Graves, la gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, glomerulonefritis, artritis reumatoide neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, la hepatitis crónica activa, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, la psoriasis y el injerto frente a enfermedad del huésped.

40 En una realización adicional, las composiciones de la presente invención pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas tales como la sepsis, el choque séptico, Shigellosis y Helicobacter pylori y las enfermedades virales que incluyen el herpes simple de tipo 1 (HSV-1), el herpes simple de tipo 2 (VHS-2), citomegalovirus, el Epstein-Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C), la infección por VIH y la retinitis por CMV, el SIDA o 45 malignidad, malaria, la infección por micobacterias y la meningitis. Estos también incluyen infecciones virales, por virus de la influenza, virus varicela-zoster (VVZ), virus de Epstein Barr, herpesvirus-6 humano (HHV-6), herpesvirus-7 humano (HHV-7), herpesvirus-8 humano (HHV- 8), Poxvirus, Vaccinia virus, Monkeypoxvirus, pseudorabia y rinotraqueitis.

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

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

Finalmente, las composiciones de la presente invención también se pueden usar en un procedimiento para tratar o evitar enfermedades neurodegenerativas seleccionadas de entre la enfermedad del Alzheimer, enfermedad de

Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, la demencia lobar frontotemporal, la ataxia espinocerebelosa, la demencia con cuerpos de Lewy, la isquemia cerebral o la enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, la neurotoxicidad por glutamato o la hipoxia.

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

10 Las proteínas quinasas son enzimas importantes de la regulación de muchas funciones celulares. El gen LK6-serina/treonina-quinasa de *Drosophila melanogaster* se describió como una quinasa de vida corta que puede asociarse con microtúbulos (*J. Cell Sci.* 1997, 110(2): 209-219). El análisis genético en el desarrollo del ojo compuesto de *Drosophila* sugirió un papel en la modulación de la vía de señal RAS (*Genetics* 2000 156 (3): 1219-1230). Los homólogos humanos más cercanos de *Drosophila* La LK6-quinasa son la quinasa 2 que interactúa con MAP-quinasa (MNK2, p. ej., las variantes MNK2a y MNK2b) y la quinasa 1 que interactúan con MAP-quinasa (MNK1) y sus variantes. Estas quinasas se localizan principalmente en el citoplasma. Las MNK son fosforiladas por las p42 MAP quinasas 15 Erk1 y Erk2 y las p38-MAP quinasas. Esta fosforilación se desencadena en respuesta a factores de crecimiento, ésteres de forbol y oncogenes como Ras y Mos, y por moléculas de señalización de estrés y citoquinas. La fosforilación de las proteínas MNK estimula su actividad quinasa hacia el factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E) (*EMBO J.* 16: 1909-1920, 1997; *Mol Cell Biol* 19, 1871-1880, 1999; *Mol Cell Biol* 21,743-754, 2001). La alteración simultánea de 20 ambos, el gen MNK1 y MNK2 en ratones disminuye la fosforilación de eIF4E basal y estimulada (*Mol Cell Biol* 24, 6539-6549, 2004). La fosforilación de eIF4E da como resultado una regulación de la traducción de proteínas (*Mol Cell Biol* 22: 5500-5511, 2001).

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

30 El documento WO 03/037362 desvela un enlace entre genes MNK humanos, particularmente las variantes de los genes MNK2 humanos, y las enfermedades que están asociadas a la regulación del peso corporal o termogénesis. Se postula que los genes MNK humanos, particularmente las variantes MNK2, están implicadas en enfermedades tales como, p. ej., enfermedades metabólicas que incluyen la obesidad, los trastornos de la alimentación, la caquexia, diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía coronaria, hipercolesterolemia, dislipidemia, artrosis, los cálculos biliares, el cáncer del genitales y la apnea del sueño, y en enfermedades relacionadas con la defensa ROS, tales como p. ej., la diabetes mellitus y el cáncer. Además, el documento WO 03/037362 desvela el uso de secuencias de ácido nucleico 35 de la familia de genes quinasa (MNK) que interactúan con la MAP quinasa y las secuencias de aminoácido que codifican a estos y el uso de estas secuencias o de los efectores de ácidos nucleicos o polipéptidos MNK, particularmente inhibidores y activadores de MNK en el diagnóstico, la profilaxis o la terapia de enfermedades asociadas a la regulación del peso corporal o termogénesis.

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

45 La primera prueba del papel de las MNK en la inflamación fue proporcionada por estudios que demostraron la activación de MNK1 por estímulos proinflamatorios. Las citocinas TNF α e IL-1 β desencadenan la activación de MNK1 *in vitro* (Fukunaga y Hunter, *EMBO J* 16 (8): 1921-1933, 1997) e inducen la fosforilación del sustrato específico de MNK eIF4E *in vivo* (Ueda y col., *Mol Cell Biol* 24 (15): 6539-6549, 2004). Además, la administración de lipopolisacárido (LPS), un potente estimulante de la respuesta inflamatoria, induce la activación de MNK1 y MNK2 en ratones, conjunta 50 con una fosforilación de su sustrato eIF4E (Ueda y col., *Mol Cell Biol* 24 (15): 6539-6549, 2004).

55 Adicionalmente, se ha demostrado que MNK1 participa en la regulación de la producción de citoquinas proinflamatorias. MNK1 potencia la expresión de la quimio-tractante de monocitos, eosinófilos, basófilos y, linfocitos citolíticos naturales. Activa e induce la proliferación de los linfocitos T, media la desgranulación de los basófilos e induce el estallido respiratorio en los eosinófilos (Conti y DiGioacchino, *Allergy Asthma Proc* 22 (3): 133-7, 2001).

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

de la proteína de unión a ARE hnRNP A1 para potenciar la traducción del ARNm de TNF α .

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

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

MNK1 y MNK2 (incluidas todas las formas de corte y fosforilan el factor de traducción eIF4E en la Serina 209. Los ratones nulígenicos MNK1/2 carecen completamente de fosforilación en Serine 209, lo que indica que las MNK quinasa son las únicas quinasas que pueden fosforilar este sitio *in vivo* (Ueda y col., Mol Cell Biol. 2004; 24 (15): 6539-49). eIF4E está sobreexpresado en un amplio intervalo de neoplasias malignas humanas y la alta expresión de eIF4E se asocia con frecuencia a una enfermedad más agresiva y un mal pronóstico. Adicionalmente, eIF4E puede actuar como un oncogén cuando se analiza en ensayos estándar de actividad oncogénica (p. ej. Ruggero y col., Nat Med. mayo de 2004; 10(5): 484-6). eIF4E ejerce su actividad oncogénica estimulando la traducción de oncogenes tales como c-myc y ciclina D1 (Culjkovic y col., J Cell Biol. 2006; 175 (3): 415-26), aumentando la expresión de factores pro-supervivencia, tales como MCP-1 (Wendel y col., Genes Dev. 2007; 21 (24): 3232-7) y regulando positivamente las vías de resistencia a fármacos (Wendel y col., Nature 2004; 428 (6980): 332-7; Graff y col., Cancer Res. 2008; 68(3):631-4; De Benedetti y Graff, Oncogene 2004; 23(18):3189-99; Barnhart y Simon, J Clin Invest. 2007; 117(9):2385-8). La supresión de la expresión de eIF4E por oligonucleótidos antisentido se ha mostrado prometedora en experimentos preclínicos con células tumorales humanas (Graff y col., J Clin Invest. 2007; 117(9):2638-48). Se ha demostrado que la fosforilación en Ser209 es estrictamente necesaria para la actividad oncogénica de eIF4E *in vitro* e *in vivo* (Topisirovic y col., Cancer Res. 2004; 64(23):8639-42; Wendel y col., Genes Dev. 2007; 21(24):3232-7). Por lo tanto, se espera que la inhibición de MNK1 y MNK2 tenga efectos beneficiosos en malignidades humanas.

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

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

Objetivo de la presente invención

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

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

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

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

Todavía otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar inhibidores de MNK1 y/o MNK2 eficaces, en particular para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo la diabetes, particularmente la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y/o la obesidad y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

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

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una combinación de al menos un compuesto de acuerdo

con la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

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

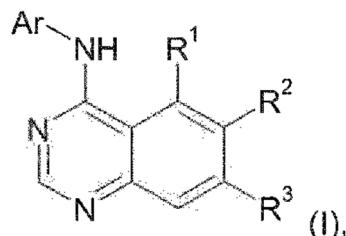
5 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar compuestos de partida y/o intermedios adecuados en procedimientos para la síntesis de nuevos compuestos.

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

Sumario de la invención

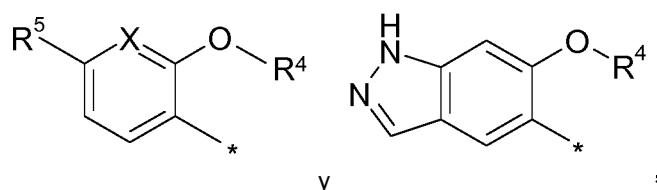
10 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención descritos con más detalle en lo sucesivo en este documento tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas, en particular como inhibidores de MNK1 y/o MNK2.

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



en la que

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



en el que X es CH o N;

R5 es H, halógeno o CN; y

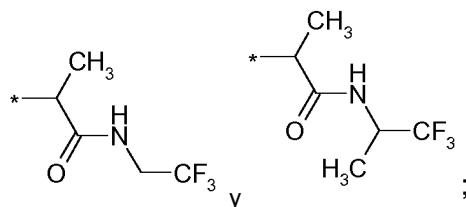
20 R4 se selecciona entre el grupo R4-G1 que consiste en:

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclico, -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₅) y -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-N(CH₃)-(alquilo C₁₋₅);

en el que cada grupo alquilo o cicloalquilo de R4 está opcionalmente sustituido con uno o más F o un CN, OH o CF₃;

en el que cada heterociclico está opcionalmente sustituido con uno o más F y/o un OH o -O- (alquilo C₁₋₃); o

25 R4 se selecciona del grupo que consiste en

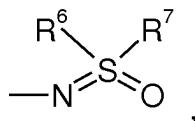


R1 se selecciona entre el grupo R1-G1 que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃ y -O-(alquilo C₁₋₃);

R2 se selecciona entre el grupo R2-G1 que consiste en OH, -O-(alquilo-C₁₋₆), -O-(CH₂)₁₋₃-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-O-(alquilo C₁₋₃), -O-heterociclico y -O-(CH₂)₂₋₄-heterociclico,

30 en el que, en la definición de R2, cada heterociclico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, y en el

que un grupo CH_2 de dicho grupo heterociclico de R^2 puede reemplazarse con un grupo carbonilo; R^3 se selecciona entre el grupo $\text{R}^3\text{-G}1$ que consiste en:



en el que R^6 es alquilo C_{1-2} ;

- 5 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-7} y heterociclico,
en el que el grupo alquilo de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más F o con un OH o -O- (alquilo C_{1-3}), y
en el que el grupo heterociclico de R^7 es tetrahidropiranilo; y
10 o en el que R^6 y R^7 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido en cualquier posición no adyacente al átomo de azufre por uno o dos F, OH o -O- (alquilo C_{1-3}) o por uno o dos alquilo C_{1-3} y que además del átomo de azufre puede contener un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR^{N} , en el que R^{N} es H o alquilo C_{1-3} ,
15 en la que, si no se especifica lo contrario, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores es lineal o ramificado y puede estar sustituido con uno a tres F;
incluyendo cualquiera de los tautómeros y estereoisómeros de los mismos,
o a una sal de los mismos
o un solvato o hidrato de los mismos.
- 20 Si no se especifica de otro modo, cualquier resto alquilo mencionado en la presente solicitud puede ser de cadena lineal o ramificado y puede estar sustituido con uno a tres F.
En un aspecto más, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar un compuesto de fórmula general I y a nuevos compuestos intermedios en estos procedimientos.
Un aspecto adicional de la invención se refiere a una sal de los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención, en particular, a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 En un aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos de fórmula general I o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la invención, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.
En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones que están influenciados por la inhibición de la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno metabólico en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para un procedimiento terapéutico como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo en este documento.
De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento terapéutico como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo en este documento.
- 40 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o una afección influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas en un paciente que incluye la etapa de administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

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

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

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

10 **Descripción detallada de la invención**

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

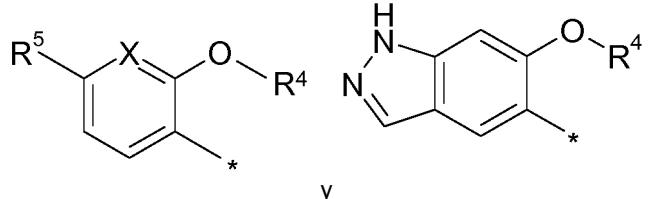
Ar:

Ar-G1:

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

Ar-G2:

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



en el que X es CH o N;

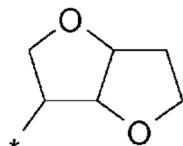
25 R⁵ es H, halógeno o CN; y

R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2 que consiste en:

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclico, -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₅) y -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-N(CH₃)-(alquilo C₁₋₅);

30 en el que cada grupo alquilo o cicloalquilo de R4 está opcionalmente sustituido con uno o más F o un CN, OH o CF₃;

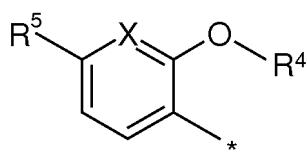
en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y



y está opcionalmente sustituido con uno o dos F y/o OH u -O- (alquilo C₁₋₃).

35 **Ar-G3:**

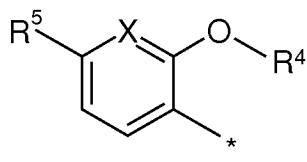
De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G3 que consiste en:



en el que X es CH o N;
 R⁵ es H, F, Cl, Br o CN; y
 R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

5 **Ar-G3a:**

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

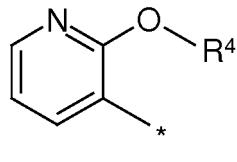


en el que X es CH o N;
 R⁵ es H, F o Cl; y
 R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

10

Ar-G4:

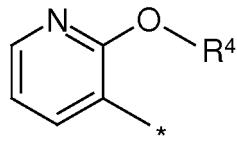
De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G4 que consiste en:



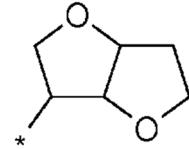
en el que R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

15 **Ar-G4a:**

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

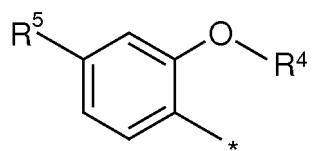


en la que R⁴ es



20 **Ar-G5:**

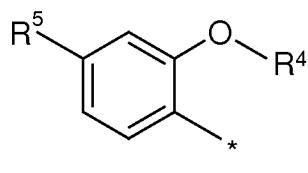
De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G5 que consiste en:



en el que R⁵ es F o Cl; y
R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G6:

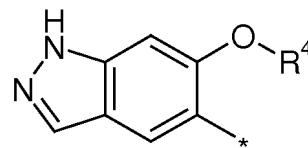
- 5 De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G6 que consiste en:



en el que R⁵ es F; y
R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G7:

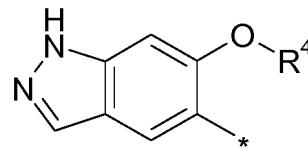
- 10 De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G7 que consiste en:



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

Ar-G7a:

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G7a que consiste en:



15

en el que R⁴ es isopropilo.

R⁴:

R⁴-G1:

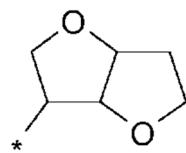
- 20 Según una realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G1 como se define anteriormente y más adelante en el presente documento.

R⁴-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2 que consiste en: alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclico, -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₅) y -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-N(CH₃)-(alquilo C₁₋₅);

- 25 en el que cada grupo alquilo o cicloalquilo de R4 está opcionalmente sustituido con uno o más F o un CN, OH o CF₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y

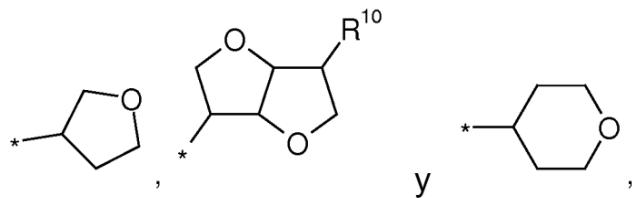


y está opcionalmente sustituido con F, OH or -O-(alquilo C₁₋₃).

R⁴-G3:

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

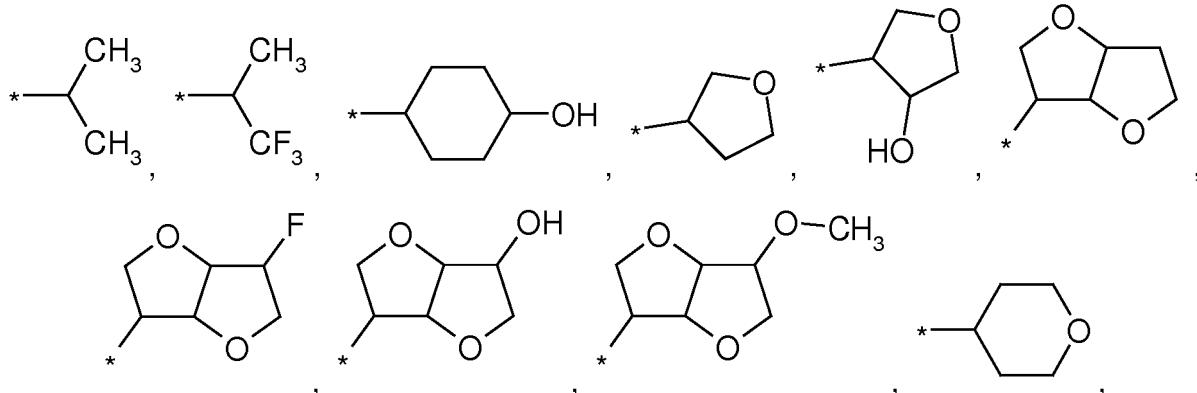
- 5 1) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con de uno a tres F,
 2) ciclohexilo opcionalmente sustituido con OH,
 3) un grupo heterocíclico seleccionado de:



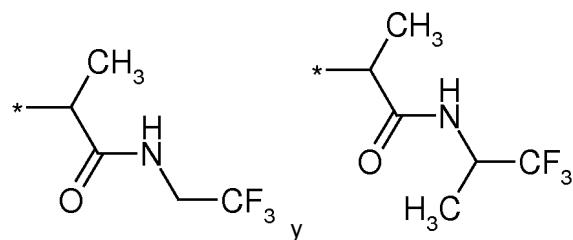
- 10 en el que R¹⁰ es H, F, OH o -O-CH₃; y
 4) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄),
 en el que el grupo alquilo C₁₋₃ unido al átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con de uno a tres F.

R⁴-G4:

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



15



R¹:

R¹-G1:

- 20 Según una realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G1 como se ha definido anteriormente y más adelante en el presente documento.

R¹-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G2 que consiste en CH₃ y Cl.

R¹-G3-

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3 que consiste en CH₃.

R²:

R²-G¹-

- 5 Según una realización, el grupo R^2 se selecciona entre el grupo $R^2\text{-G1}$ como se ha definido anteriormente y más adelante en el presente documento.

R²-G1a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G1a que consiste en OH, -O-(alquilo-C₁₋₆), -O-(CH₂)₁₋₃-(cicloalquilo C₃₋₇), -O-(CH₂)₁₋₃-O-(alquilo C₁₋₃), -O-heterociclico y -O-(CH₂)₂₋₄-heterociclico, en el que cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperazinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse con un grupo carbonílico.

R²-G2-

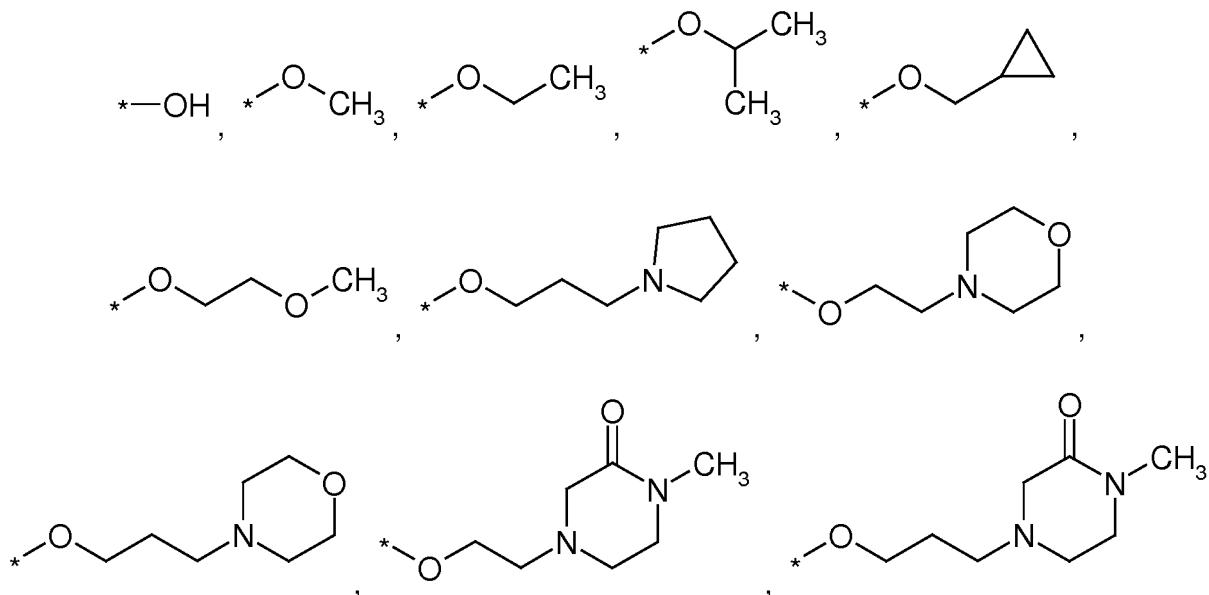
- 15 De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G2 que consiste en OH, -O-(alquilo-C₁-₄), -O-CH₂-ciclopropilo, -O-(CH₂)₁₋₃-O-CH₃, -O-tetrahidrofuranilo y -O-(CH₂)₂₋₃-heterociclico, en el que cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo CH₃, y en el que un grupo CH₂ del grupo heterociclico puede reemplazarse con un grupo carbonilo.

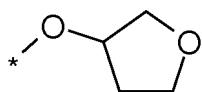
R²-G3:

- 20 De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G3 que consiste en OH, -O-(alquilo-C₁-₄), -O-CH₂-ciclopropilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, -O-tetrahidrofuranilo y -O-(CH₂)₂₋₃-heterociclico, en el que cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y en el que dicho grupo piperazinilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃, y/o en el que un grupo CH₂ de dicho grupo piperazinilo puede reemplazarse con un grupo carbonilo.

25 R²-G4:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^2 se selecciona entre el grupo $R^2\text{-G4}$ que consiste en:



**R²-G5:**

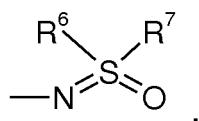
De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G5 que consiste en -O-CH₃.

R³:**5 R³-G1:**

Según una realización, el grupo R³ se selecciona entre el grupo R³-G1 como se ha definido anteriormente y más adelante en el presente documento.

R³-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R³ se selecciona entre el grupo R³-G2 que consiste en:



10

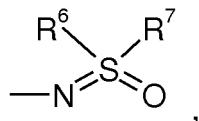
en la que R⁶ es CH₃;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, ciclopropilo y tetrahidropiranilo, en el que el grupo alquilo de R⁷ está opcionalmente sustituido con un OH o -O-CH₃, y

15 o en el que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido en cualquier posición no adyacente al átomo de azufre por un OH o -O-CH₃ o por uno o dos CH₃ y que además del átomo de azufre pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y NH.

R³-G2a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R³ se selecciona entre el grupo R³-G2a que consiste en:



20

en la que R⁶ es CH₃;

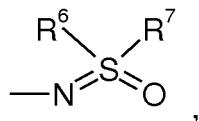
R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, ciclopropilo y tetrahidropiranilo, en el que el grupo alquilo de R⁷ está opcionalmente sustituido con un OH.

Preferentemente, R⁶ y R⁷ son cada uno metilo.

25

R³-G2b:

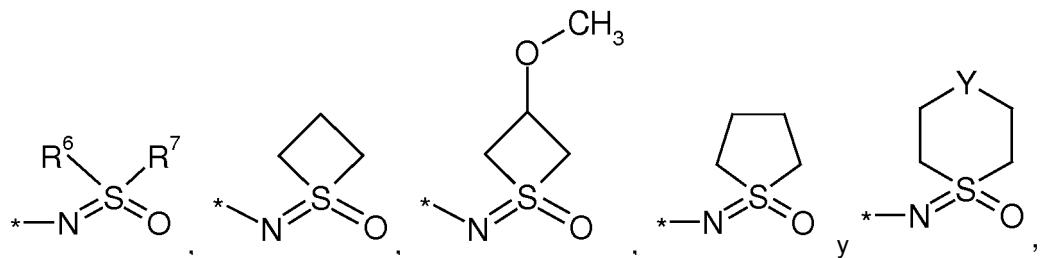
De acuerdo con otra realización, el grupo R³ se selecciona entre el grupo R³-G2b que consiste en:



30 en el que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido en cualquier posición no adyacente al átomo de azufre por un OH o -O-CH₃ y que además el átomo de azufre puede contener un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y NH.

R³-G3:

De acuerdo con otra realización, el grupo R³ se selecciona entre el grupo R³-G3 que consiste en:



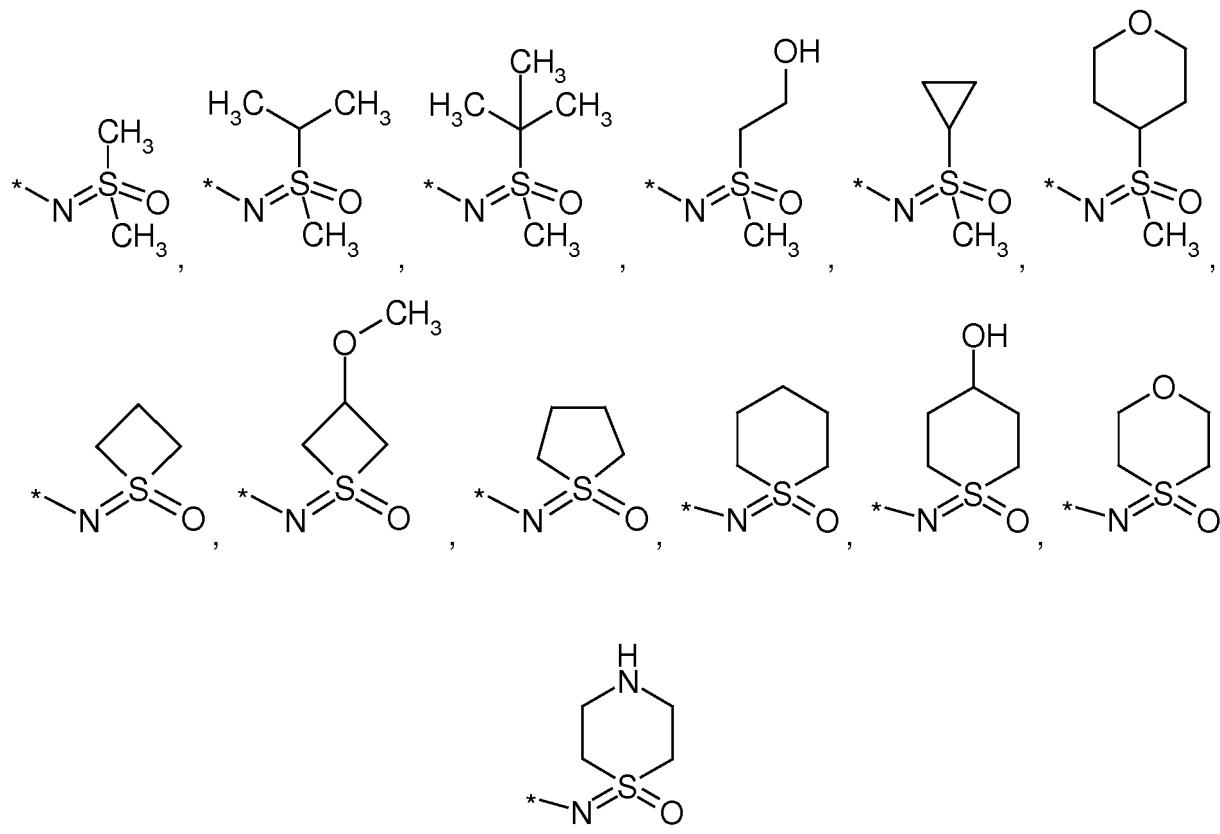
en la que R^6 es CH_3 ;

R⁷ es alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, -CH₂-CH₂-OH o tetrahidropiranilo; y

Y es CH_2 , $\text{CH}(\text{OH})$, O o NH.

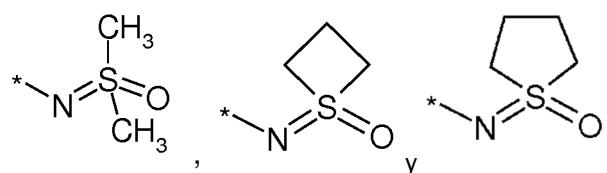
5 R³-G4:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^3 se selecciona entre el grupo $R^3\text{-}G4$ que consiste en:

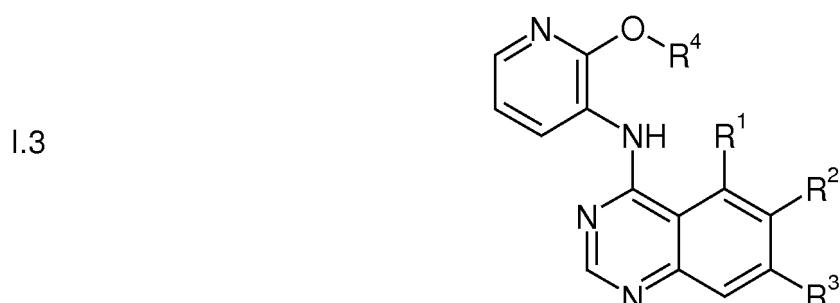
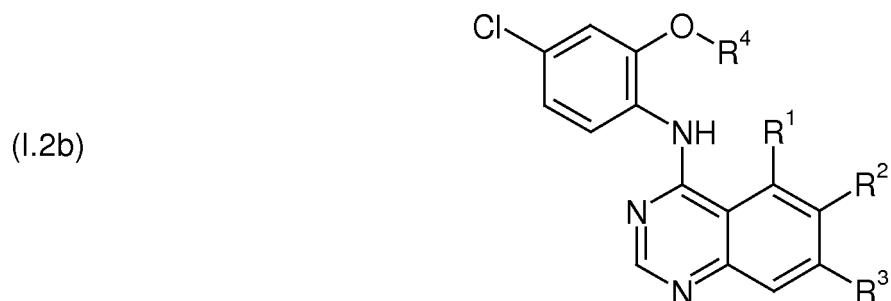
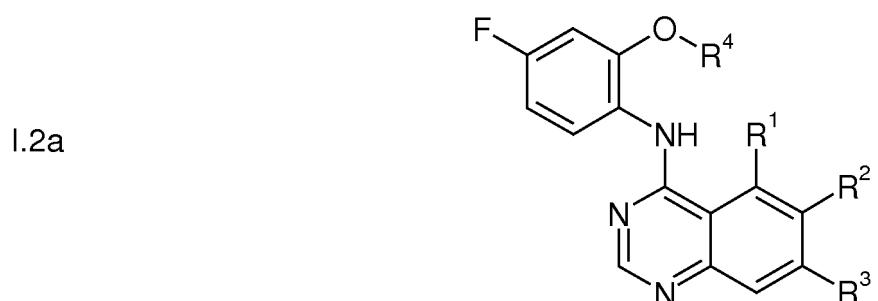
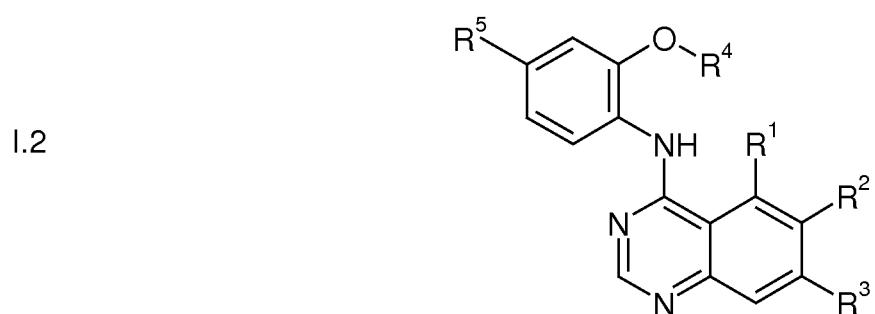
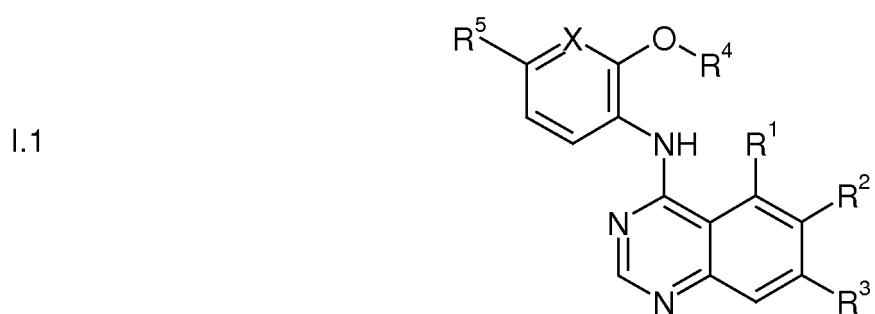


R³-G5-

De acuerdo con otra realización, el grupo R^3 se selecciona entre el grupo $R^3\text{-}G5$ que consiste en:



15 Las siguientes realizaciones preferidas de compuestos de fórmula I se describen usando las fórmulas genéricas I.1 a 1.3, en el que cualquier tautómero y estereoisómero, solvato, hidrato y sal de los mismos, en particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están abarcadas.



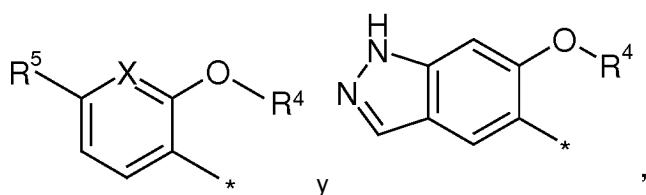
En la siguiente tabla se exponen ejemplos de realizaciones subgenéricas preferidas de acuerdo con la presente invención, en la que cada grupo sustituyente de cada realización se define de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente en el presente documento y en la que todos los otros sustituyentes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

Realización	Ar	R ⁴	R ¹	R ²	R ³
E-1	Ar-G1	R ⁴ -G1	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G1
E-2	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G1
E-3	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-4	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2a
E-5	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2b
E-6	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2a
E-7	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2b
E-8	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G3
E-9	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G3
E-10	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G3
E-11	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G5	R ³ -G3
E-12	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G4
E-13	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G4
E-14	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G4
E-15	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G5	R ³ -G4
E-16	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G5
E-17	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G5
E-18	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G5
E-19	Ar-G2	-	R ¹ -G2	R ² -G5	R ³ -G5
E-20	Ar-G3	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-21	Ar-G3	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-22	Ar-G3	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-23	Ar-G3a	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-24	Ar-G3a	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-25	Ar-G3a	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-26	Ar-G4a	-	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4
E-27	Ar-G4a	-	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5
E-28	Ar-G5	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-29	Ar-G5	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-30	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2
E-31	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G2
E-32	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G3
E-33	Ar-G6	R ⁴ -G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2
E-34	Ar-G6	R ⁴ -G3	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2

(continuación)

Realización	Ar	R ⁴	R ¹	R ²	R ³
E-35	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2
E-36	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G2
E-37	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G3
E-38	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4
E-39	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5
E-40	Ar-G7	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5
E-41	Ar-G7	<i>i</i> -Pr	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G5

Una realización de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que Ar se selecciona entre el grupo Ar-G2 que consiste en:



en el que X es CH o N;

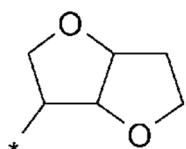
5 R⁵ es H, halógeno o CN; y

R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2 que consiste en:

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclico, -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₅) y -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-N(CH₃)-(alquilo C₁₋₅);

10 en el que cada grupo alquilo o cicloalquilo de R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más F o un CN, OH o CF₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en tetrahidrofurano, tetrahidropirano y



y está opcionalmente sustituido con F, OH o -O-(alquilo C₁₋₃);

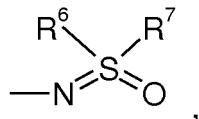
15 R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G2 que consiste en CH₃ y Cl;

R² se selecciona entre el grupo R²-G2 que consiste en:

OH, -O-(alquilo-C₁₋₄), -O-CH₂-ciclopropilo, -O-(CH₂)₁₋₃-O-CH₃, -O-tetrahidrofurano y -O-(CH₂)₂₋₃-heterociclico, en el que cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo CH₃, y en el que un grupo CH₂ del grupo heterociclico puede reemplazarse con un grupo carbonilo;

20 y

R³ se selecciona entre el grupo R³-G2 que consiste en:



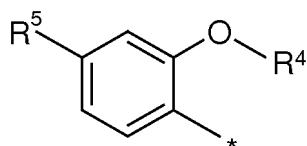
en la que R⁶ es CH₃;

25 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, ciclopropilo y tetrahidropirano, en el que el grupo alquilo de R⁷ está opcionalmente sustituido con un OH o -O-CH₃, y

o en el que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido en cualquier posición no adyacente al átomo de azufre por un OH o -O-CH₃ y que además el átomo de azufre puede contener un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y NH;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en la que Ar se selecciona entre el grupo Ar-G5 que consiste en:



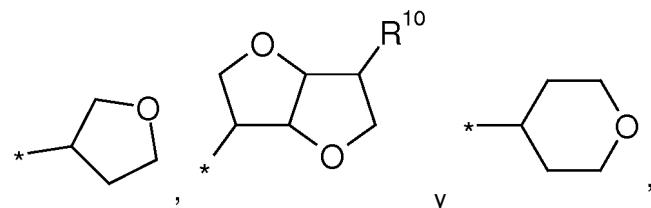
en el que R⁵ es F o Cl; y

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

1) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres F,

2) ciclohexilo opcionalmente sustituido con OH,

3) un grupo heterocíclico seleccionado de:



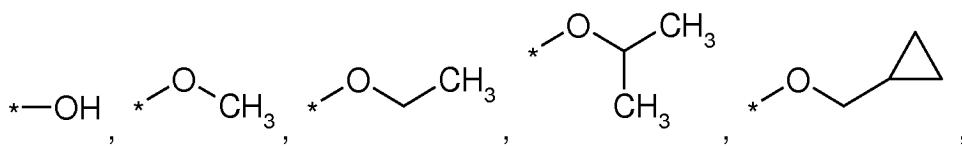
15 en el que R¹⁰ es H, F, OH o -O-CH₃; y

4) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄),

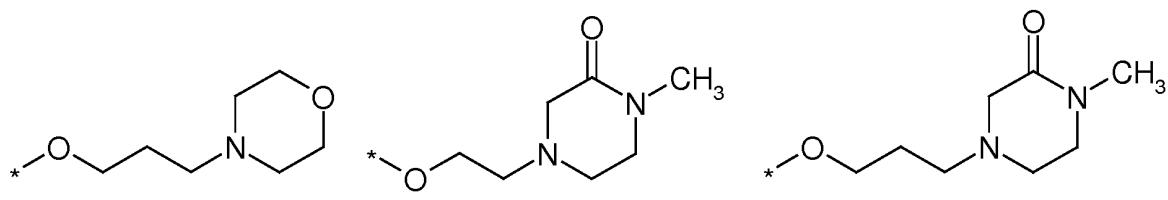
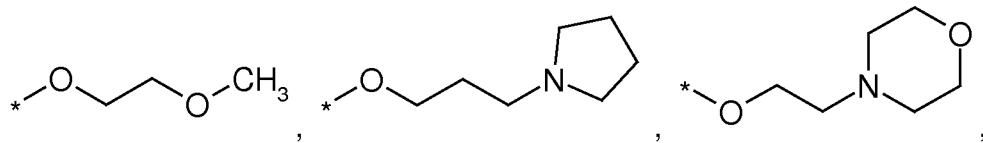
en el que el grupo alquilo C₁₋₃ unido al átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno a tres F;

R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G2 que consiste en CH₃ y Cl;

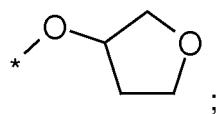
R² se selecciona entre el grupo R²-G4 que consiste en:



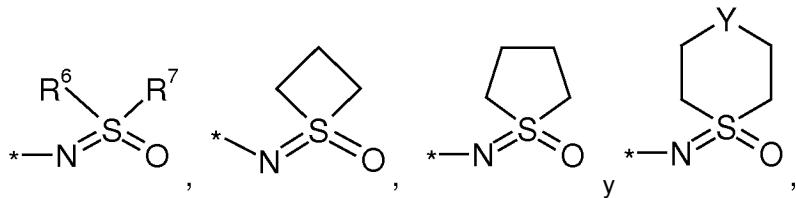
20



y



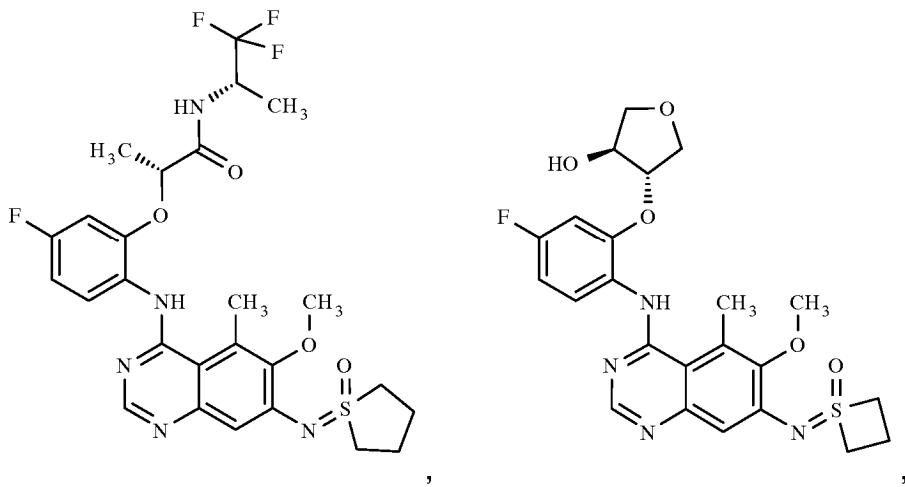
y
 R^3 se selecciona entre el grupo $R^3\text{-G3}$ que consiste en:



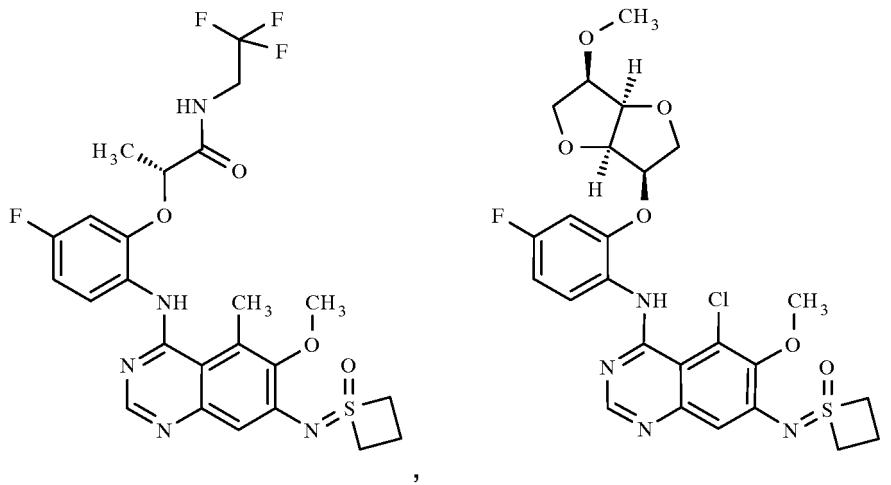
- 5 en la que R^6 es CH_3 ;
 R^7 es alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ o tetrahidropiranilo; y
 Y es CH_2 , $\text{CH}(\text{OH})$, O o NH ;

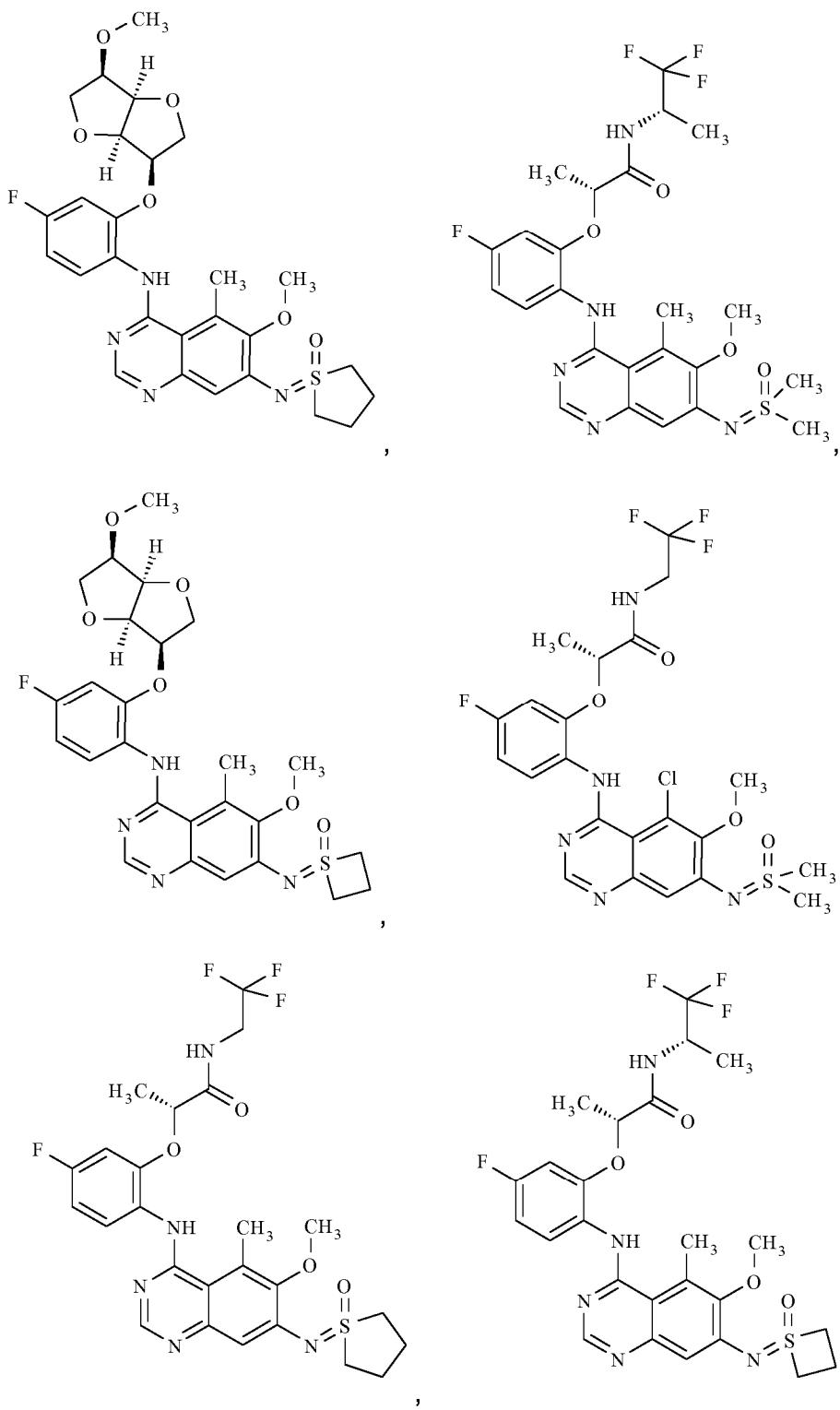
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

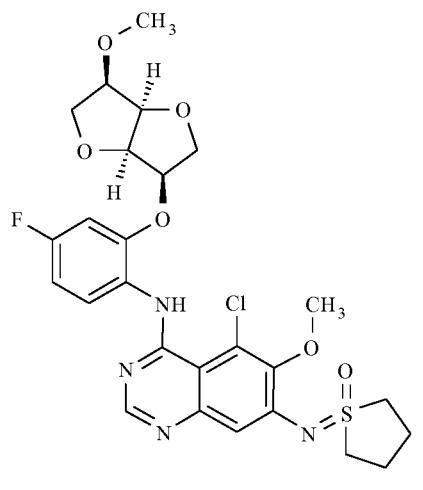
Son ejemplos preferidos para compuestos de fórmula I:



10







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos particularmente preferidos, incluidos sus tautómeros y estereoisómeros, las sales de los mismos, o cualquier solvato o hidrato de los mismos, se describen en la sección experimental a continuación.

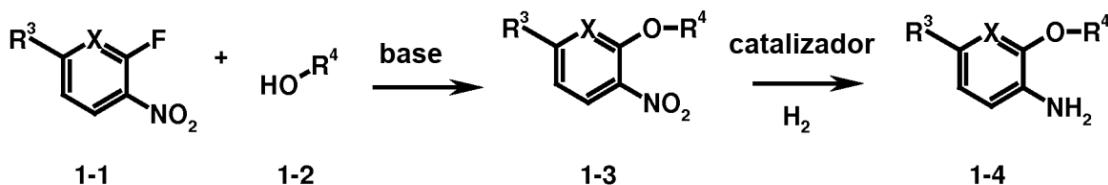
- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención y sus intermedios pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis que son conocidos para el experto en la materia y se describen en las referencias de síntesis orgánicas. Preferentemente, los compuestos se obtienen análogamente a los procedimientos de preparación explicados más completamente más adelante en el presente documento, en particular, como se describe en la sección experimental. En algunos casos, la secuencia adoptada en la realización de los esquemas de reacción puede variarse. También
- 10 pueden usarse variantes de estas reacciones que son conocidas para un experto en la materia, pero no se describen aquí en detalle. Los procedimientos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención se harán evidentes para un experto en la materia al estudiar los esquemas que siguen. Los compuestos de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos que se describen en las referencias o en el presente documento, o pueden prepararse de una manera análoga o similar. Antes de realizarse la reacción, cualquiera de los grupos funcionales correspondientes en los compuestos puede protegerse usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden escindirse de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción usando procedimientos familiares para un experto en la materia.
- 15

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

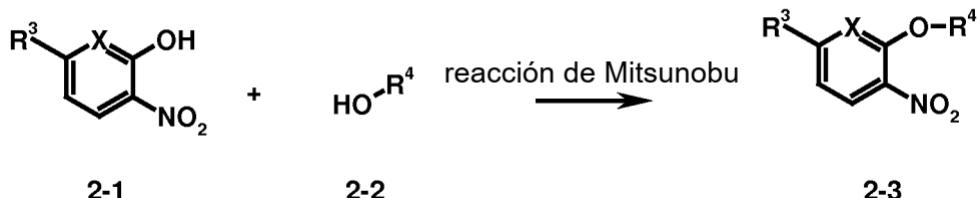
- 20 El potente efecto inhibidor de los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos enzimáticos *in vitro* como se describe en la sección experimental.

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

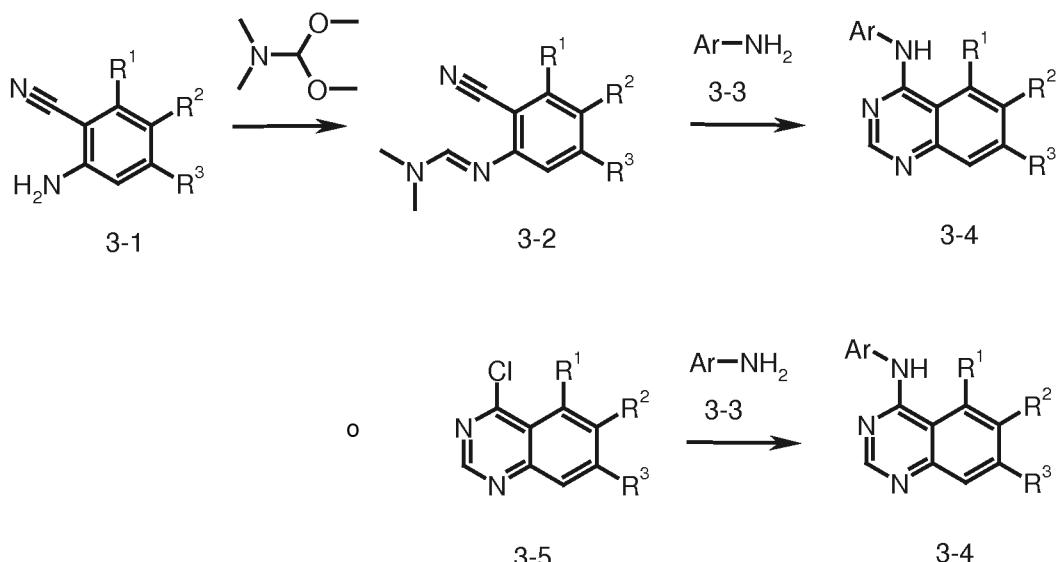
Esquema 1:



- 25 Los compuestos de fórmula general 1-3, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante el procedimiento indicado en el Esquema 1 usando un compuesto de fórmula general 1-1, en la que X y R³ son como se han definido anteriormente, con un alcohol de fórmula general 1-2, en la que R⁴ es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base en disolventes apropiados como THF o DMF a una temperatura entre 0 °C y 150 °C. Como base se puede usar hidruro de sodio o hexametildisilazano de litio. La hidrogenación de un compuesto de la fórmula general 1-3, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula general 1-4, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, puede conseguirse en presencia de hidrógeno y un catalizador, tal como paladio o níquel Raney en un disolvente apropiado. Puede introducirse hidrógeno como gas o vapor a partir de una fuente de hidrógeno, tal como formiato amónico. Como alternativa, otros agentes reductores, tales como hierro, SnCl₂ o TiCl₃ se pueden usar para preparar un compuesto de la fórmula general 1-4 de 1-3.
- 30

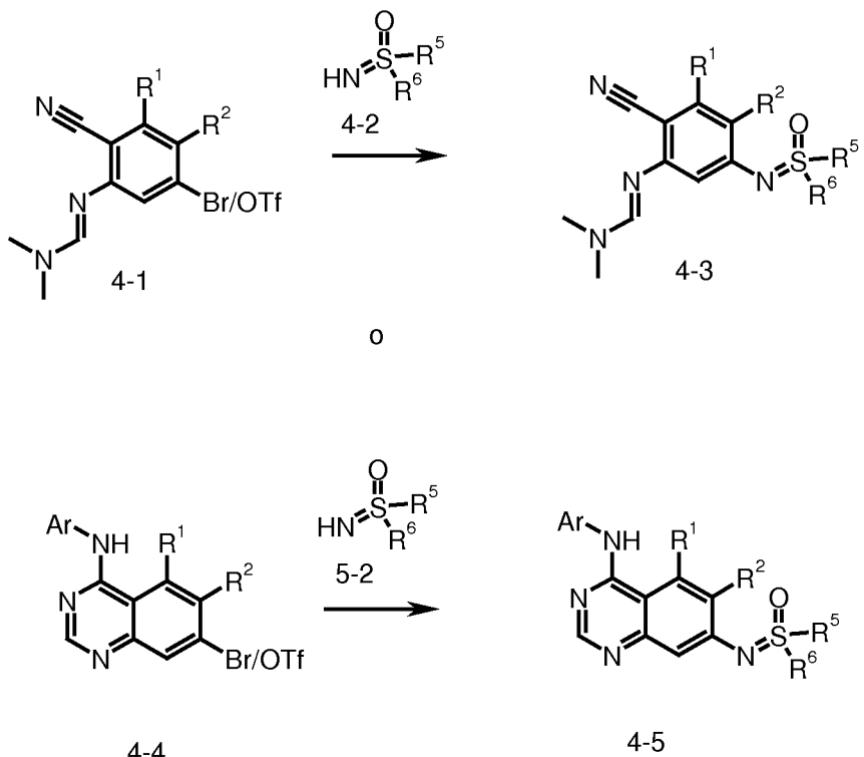
Esquema 2:

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

Esquema 3:

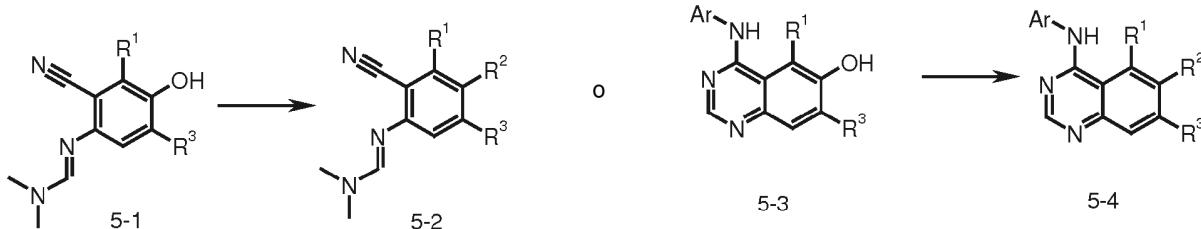
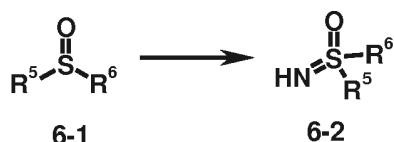
- 10 Quinazolinas sustituidas en 4, 5, 6, 7 de la fórmula general 3-4, en la que Ar, R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el esquema 3. Los antranilonitrilos sustituidos de fórmula general 3-1, en la que R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, pueden reaccionar con N,N-dimetilformamida dimetil acetal a refluro. Las formamidinas resultantes de fórmula general 3-2, en la que R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, pueden condensarse con aminas aromáticas primarias de fórmula general 3-3, en la que Ar es como se ha definido previamente, en ácido acético (J. Med. Chem., 2010, 53 (7), 2892-2901). Puede usarse dioxano como codisolvente en esta reacción. Como alternativa, las 4-cloro quinazolinas de fórmula general 3-5 en la que R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, pueden condensarse con aminas aromáticas primarias de fórmula general 3-3, en la que Ar son como se ha definido previamente en un disolvente inerte como dioxano.

20 El sustituyente de sulfoximina de la fórmula general 4-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, puede introducirse como se muestra en el Esquema 4 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd o Cu a partir de los derivados de bromo o trifluorometanosulfonato de fórmula general 4-1 o 4-4, en la que Ar, R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

Esquema 4:

Para el acoplamiento catalizado por paladio puede usarse una de las siguientes condiciones de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP, Cs_2CO_3 en tolueno como disolvente (J. Org. Chem., 2000, 65 (1), 169-175), o Pd_2dba_3 , 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, NaO^tBu en dioxano o DMF como disolvente (véase, documento WO 2008/141843 A1).

- 5 El sustituyente R^2 puede introducirse por alquilación de los fenoles correspondientes de la fórmula general 5-1 o 5-3, en la que Ar , R^1 y R^3 son como se ha definido anteriormente, usando una base adecuada en un disolvente inerte como K_2CO_3 en DMF.

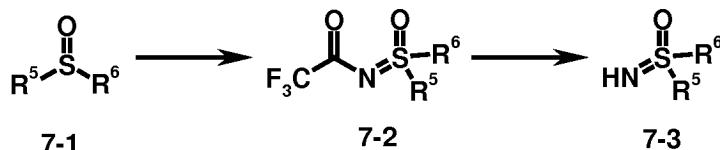
Esquema 5:**Esquema 6:**

- 10 Las sulfóximas de fórmula general 6-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los sulfóxidos correspondientes de fórmula general 6-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, por reacción con o-mesitilenosulfonilhidroxilamina (MSH) en presencia de un disolvente adecuado como diclorometano.

Como se muestra en el esquema 7, los sulfóxidos de la fórmula general 7-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, pueden reaccionar con trifluoracetamida en presencia de $\text{Phl}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ y MgO en un

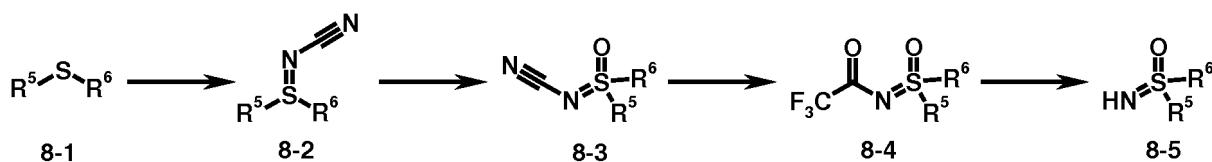
disolvente adecuado como diclorometano para formar compuestos de la fórmula general 7-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se ha definido anteriormente.

Esquema 7:



- 5 Las sulfoximinas de fórmula general 7-3, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante saponificación de compuestos de fórmula general 7-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente (Org. Lett., 2004, 6 (8), 1305-1307). Como alternativa, pueden utilizarse otros grupos protectores adecuados y hierro como catalizador (Org. Lett., 2006, 8 (11), 2349-2352).
- 10 En el esquema 8, se describe una síntesis general de sulfoximinas de la fórmula general 8-5, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente.

Esquema 8:



- Partiendo de los tioéteres de fórmula general 8-1, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, las N-ciano sulfiliminas correspondientes de fórmula general 8-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, 15 pueden prepararse por reacción con cianamida en presencia de una base como NaO'Bu o KO 'Bu y NBS o I₂ en un disolvente adecuado como metanol. Las sulfiliminas de la fórmula general 8-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, se oxidan para dar las N-cianosulfoximinas de fórmula general 8-3, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente. Después de la eliminación del grupo N-ciano, se pueden obtener las N-trifluoroacetilsulfoximinas de la fórmula general 8-4, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente. 20 Después de la eliminación del resto trifluoroacetilo, se pueden obtener las sulfoximinas libres de NH de la fórmula general 8-5, en la que R⁵ y R⁶ son como se ha definido anteriormente (Org. Lett., 2007, 9 (19), 3809-3811).

Términos y definiciones

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

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

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

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

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

descrita en el presente documento.

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

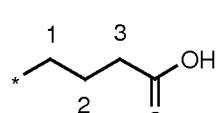
El término "sustituido" como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado, radical o resto está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo y de que la sustitución de como resultado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

- 10 En los grupos, radicales o restos definidos más adelante, el número de átomos de carbono se especifica habitualmente tras el grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquil C₁₋₃-" significa un grupo arilo que está en lazado a un grupo alquil C₁₋₃-, el último de los cuales está enlazado al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.
- 15 En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula.

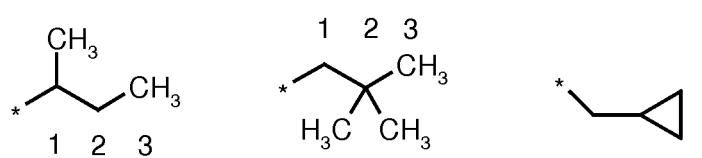
Un asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se define.

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

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



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



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

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

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

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

45 Tal como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los

compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica creando sales de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El término bicíclico incluye espirocíclico.

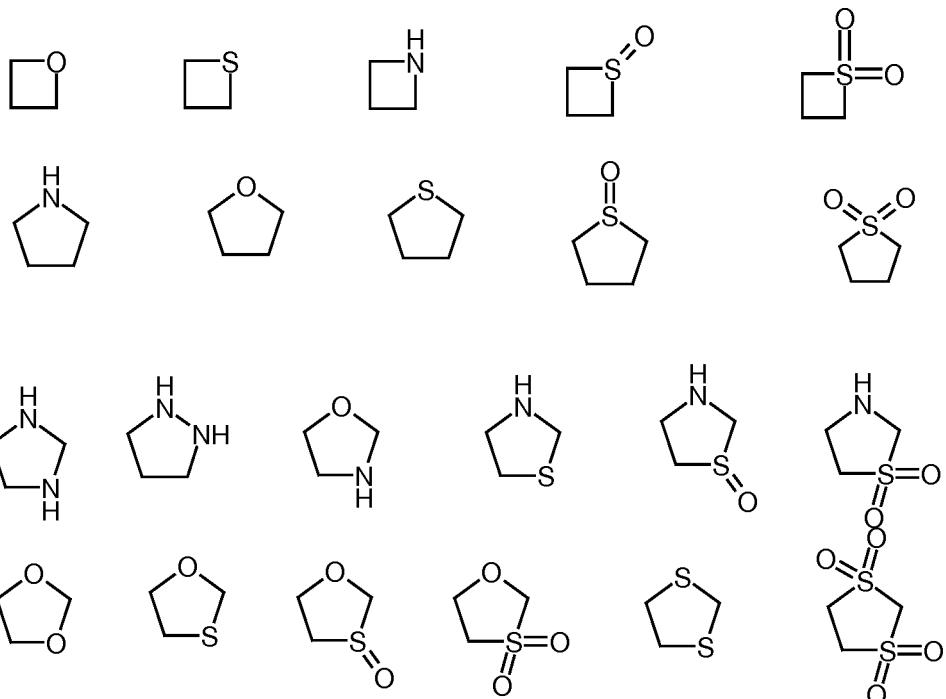
45 La expresión "cicloalquenilo C_{3-n}", en la que n es un número entero de 3 a n, tanto sola como combinada con otro radical, indica un radical hidrocarburo no ramificado, cíclico, insaturado pero no aromático con de 3 a n átomos de C, al menos dos de los cuales están enlazados entre sí mediante un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

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

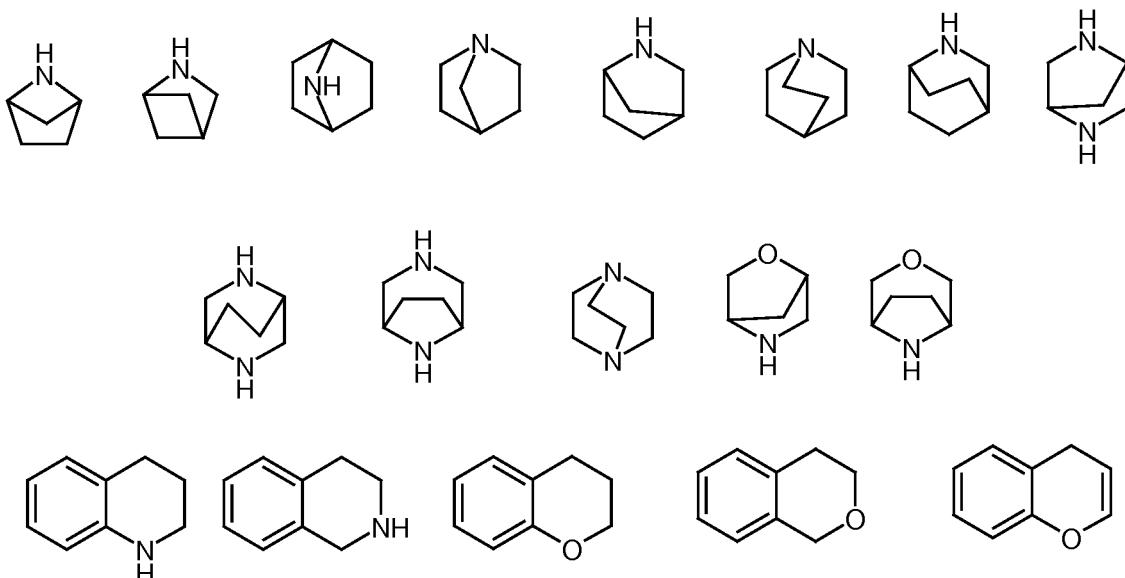
El término "heterociclico" significa un sistema de anillo saturado o insaturado, mono-, bi-, tri- o espirocíclico, preferentemente mono-, bi- o espirocíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S(O), con $r = 0, 1$ o 2 , que además puede tener un grupo carbonilo. Más preferentemente, el término "heterociclico", como se usa en el presente documento, tanto sola como combinada con otro radical, significa un sistema de anillo mono-, bi- o espirocíclico saturado o insaturado, más preferentemente saturado, que contiene 1,2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S(O), con $r = 0, 1$ o 2 , que además puede tener un grupo carbonilo. El término "heterociclico" pretende incluir

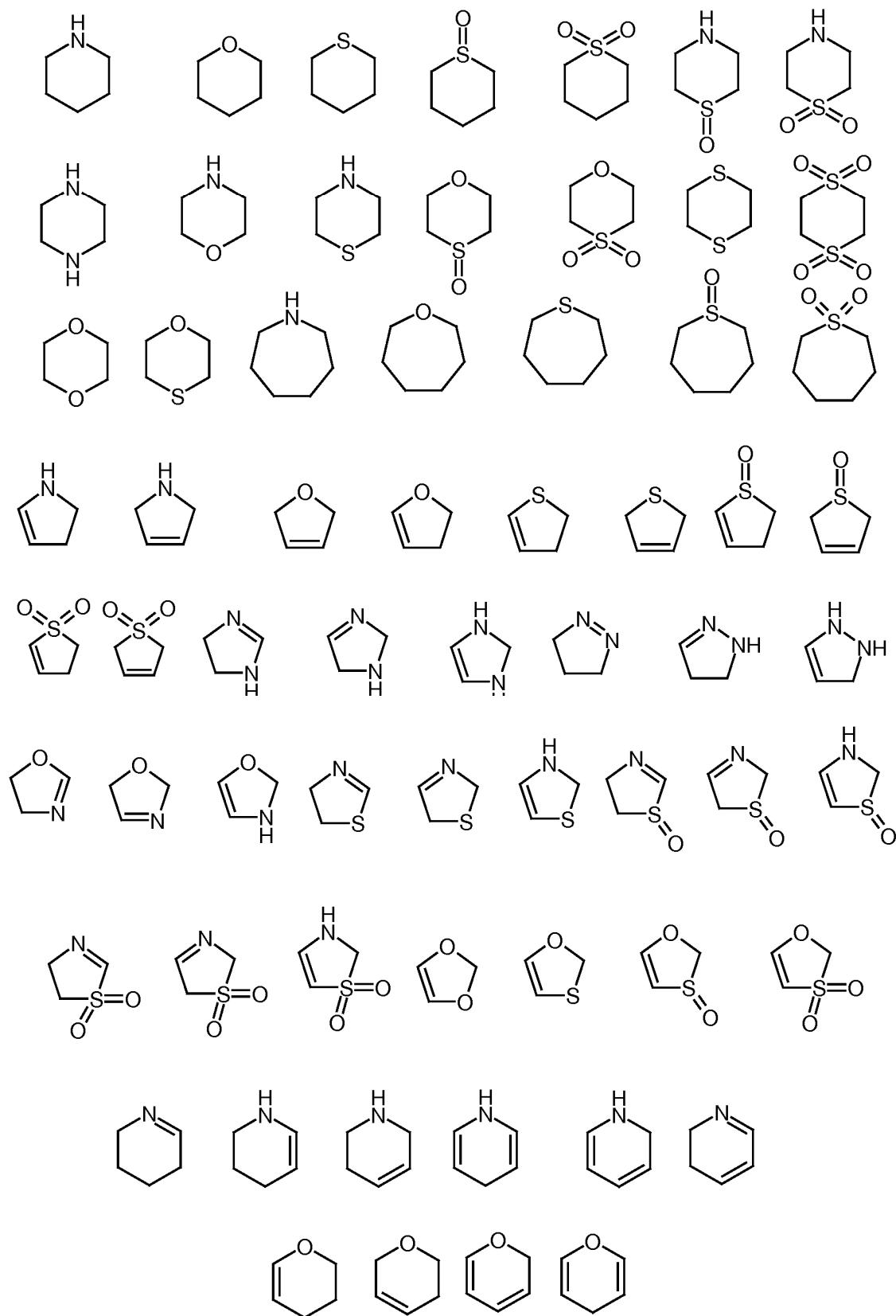
5 todas las formas isoméricas posibles. Los ejemplos de tales grupos incluyen aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidropiranonilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo y morfolinonilo.

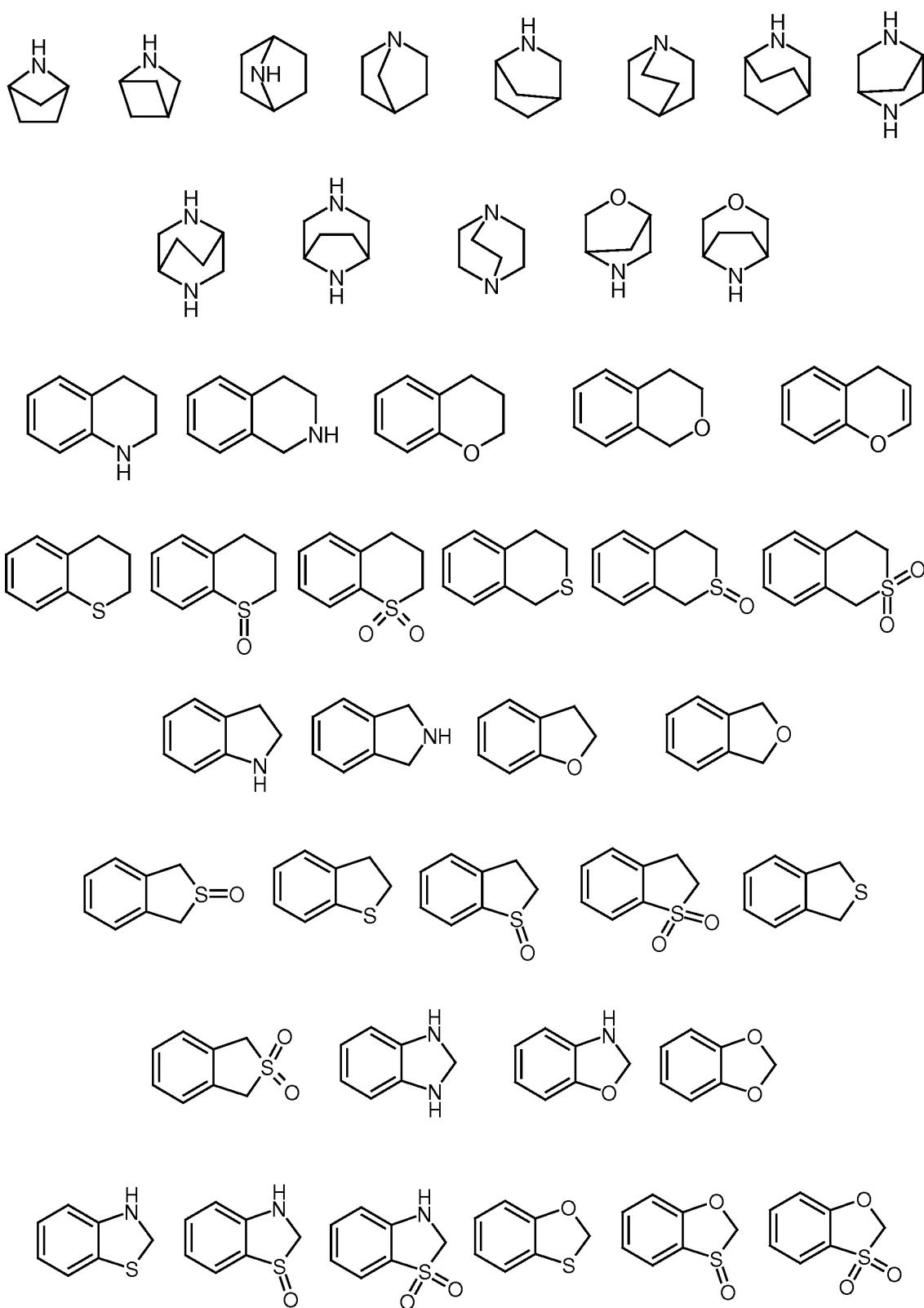
10 Por lo tanto, el término "heterociclico" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales puesto que cada forma puede estar unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo, siempre y cuando se mantengan las valencias adecuadas:

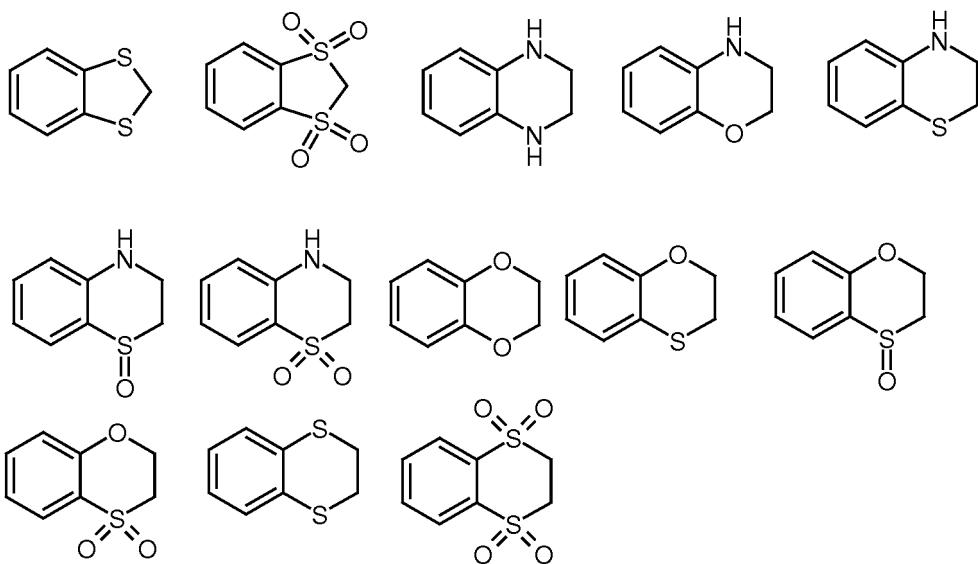


15



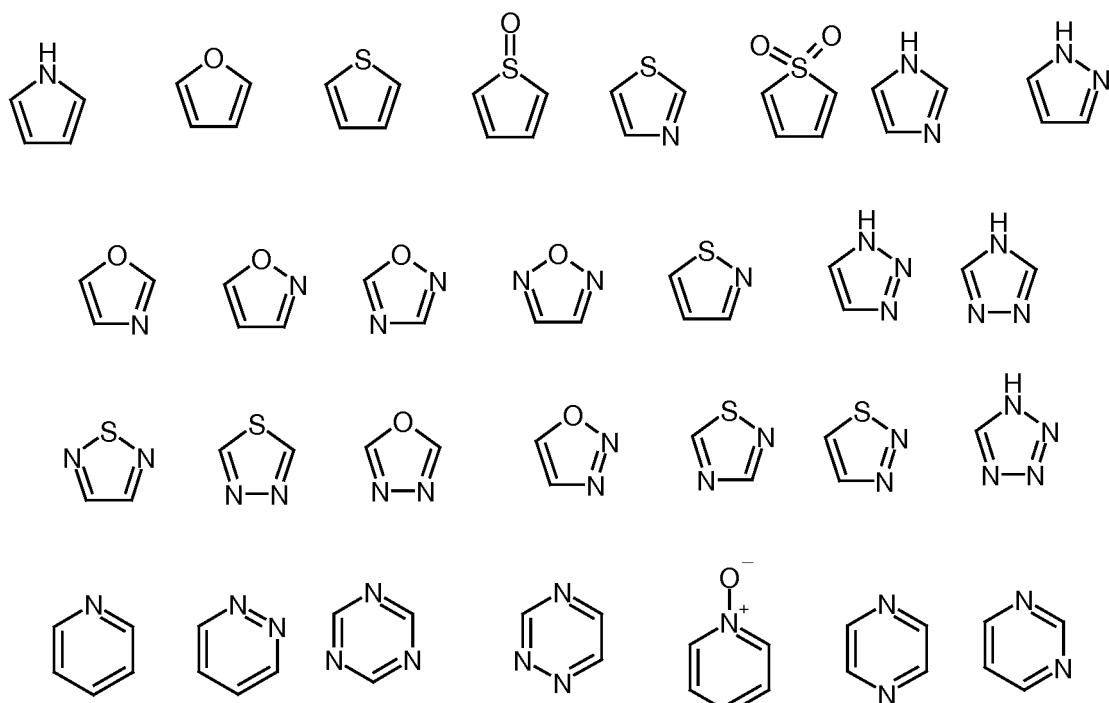


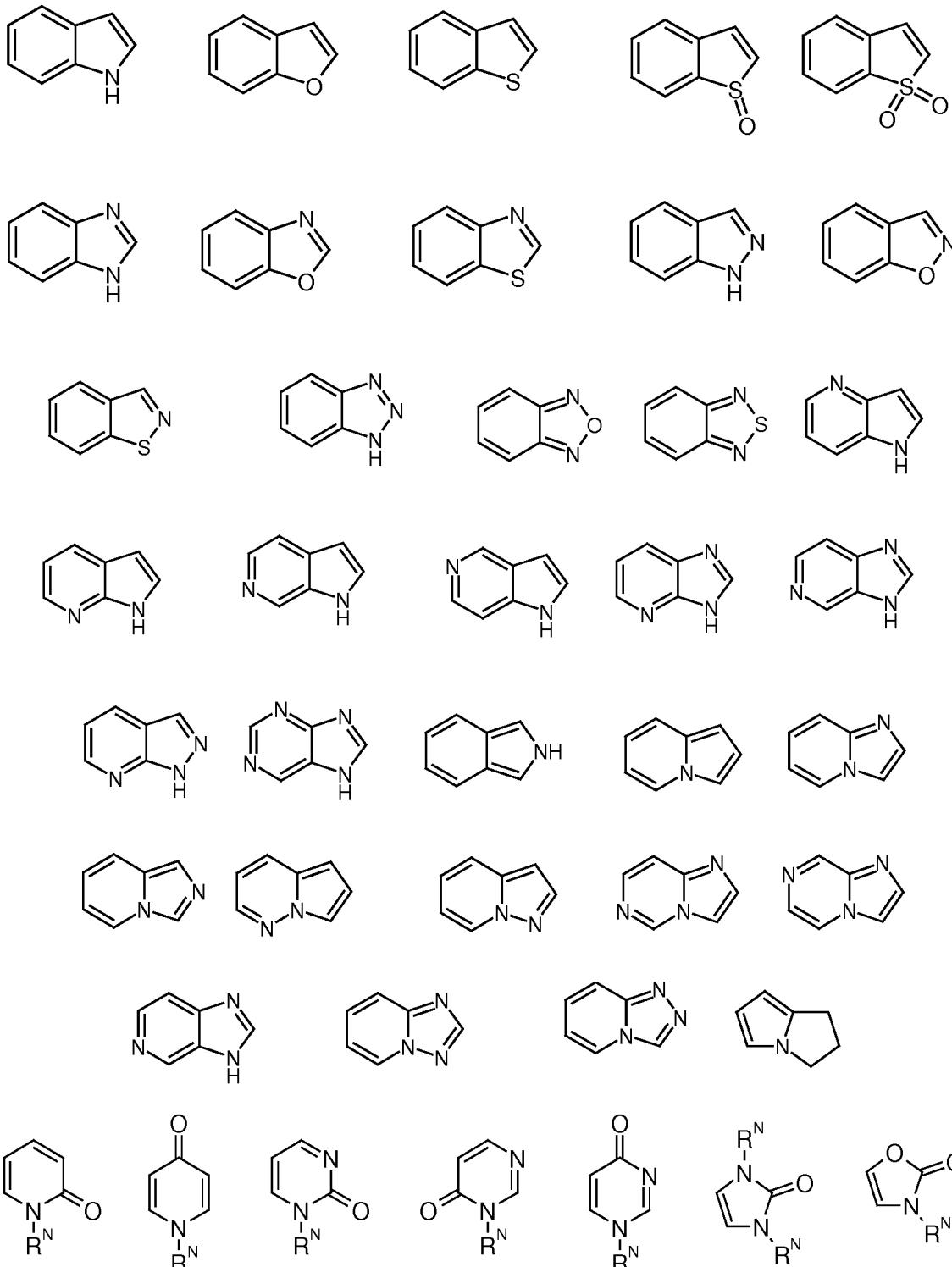




El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo mono o policílico, preferentemente mono o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)_r con r = 0, 1 o 2, en el que al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático, y en el que dicho sistema de anillo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

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





10 $R^N = H$ o residuo unido mediante un átomo de C

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

Actividad farmacológica

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

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

CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad quinasa de MNK2a se evaluó usando GST-MNK2a preactivada. Se compraron placas blancas OptiPlate F de 384 pocillos de PerkinElmer. El ensayo de ADP-Glo quinasa (que incluye ATP ultra puro) se adquirió en Promega (V9103). Se obtuvo MNK2a activada como se describe en el documento WO2011/104340. El péptido eIF4E no marcado (NH₂-TATKSGSTTKNR-CONH₂), que difiere de la Seq. ID

5 No. 5 del documento WO 2011/104340 por el grupo C-terminal-CONH₂, se adquirió en Thermo Fisher Scientific. Todos los demás materiales fueron de la calidad más alta disponible en el mercado. Los compuestos se sometieron a ensayo en diluciones en serie o en concentraciones de dosis únicas. Las soluciones madre del compuesto son 10 mM en DMSO al 100 %. Se preparan diluciones en serie del compuesto en DMSO al 100 %, seguido de una dilución intermedia de 1:27,3 en tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en el ensayo será <3 %.

10 En las placas de 384 pocillos se mezclan 3 µl del compuesto de ensayo de la dilución intermedia con 4 µl de la enzima MNK2 activada (concentración final de 10 nM) y 4 µl del péptido (concentración final de 25 µM)/ATP ultrapuro (concentración final de 20 µM), todo disuelto en tampón de ensayo. Esta etapa es seguida de un tiempo de incubación de 90 minutos, a continuación, se añaden 10 µl de reactivo ADP Glo, seguido de 40 minutos de incubación. A continuación se mezclan 20 µl del reactivo de detección de quinasa. Las placas se sellan y después de un período de 15 incubación de 30 minutos, la señal de luminiscencia se mide en un lector Envision para determinar la cantidad de ADP producido. Todas las etapas de incubación se realizan a temperatura ambiente.

El tampón de ensayo consiste en HEPES 20 mM, DDT 2 mM, BSA al 0,01 %, MgCl₂ 20 mM y Pluronic F-127 al 0,1 %.

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

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

25
$$(RLU (\text{muestra}) - RLU \{\text{control bajo}\}) * 100 / (RLU (\text{valor alto}) - RLU \{\text{control bajo}\})$$

[RLU = unidades de luminiscencia relativa]

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

30 Los valores de Cl₅₀ basados en las curvas de respuesta a la dosis se calculan con el software AssayExplorer.

B. Ensayo de quinasa *in vitro* MNK1 (ensayo 2)

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

35 El ensayo se describe de la siguiente manera:

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

40 En la reacción primaria, la quinasa transfiere el gamma-fosfato de ATP a un único resto de tirosina, serina o treonina en un FRET-péptido sintético. En la reacción secundaria, una proteasa específica de sitio reconoce y escinde péptidos FRET no fosforilados. La fosforilación de péptidos FRET suprime la escisión por el Reactivo de Desarrollo. La escisión interrumpe FRET entre los fluoróforos donadores (es decir, cumarina) y aceptores (es decir, fluoresceína) en el péptido FRET, mientras que los péptidos FRET fosforilados sin escindir mantienen FRET. Un procedimiento de ratiometría,

40 que calcula la relación (la relación de emisión) de la emisión del donante a la emisión del acceptor después de la excitación del fluoróforo donante a 400 nm, se usa para cuantificar el progreso de la reacción, como se muestra en la 45 siguiente ecuación a continuación.

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

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

Condiciones de ensayo

Compuestos de ensayo:

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

Mezclas peptídicas/quinasas:

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

Solución ATP:

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

Solución del reactivo de desarrollo:

10 El reactivo de desarrollo se diluye en el protocolo de ensayo de tampón de desarrollo:

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

1. 2,5 µl - Compuesto de prueba 4X
2. 5 µl - Mezcla de péptido/quinasa 2X

3. Solución de ATP 4x- 2,5 µl

- 15 4. Agitación de la placa de 30 segundos
5. Incubación de la reacción quinasa de 60 minutos a temperatura ambiente
6. Solución del reactivo de desarrollo- 5 µl

7. Agitación de la placa de 30 segundos

8. Incubación de la reacción de desarrollo de 60 minutos a temperatura ambiente
20 9. Leer en el lector de placas de fluorescencia y analizar los datos

Análisis de datos

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

$$\text{Corrección de la fluorescencia de fondo: } \text{FI}_{\text{Muestra}} - \text{FI}_{\text{TCFI Ct}}$$

25 Relación de emisión (utilizando valores corregidos para la fluorescencia de fondo): emisión de cumarina (445 nm)/emisión de fluoresceína (520 nm)

% Fosforilación (% fosf):

$$1 - ((\text{Relación de emisión} \times \text{F}_{100\%}) - \text{C}_{100\%}) / ((\text{C}_0\% - \text{C}_{100\%}) + [\text{Relación de emisión} \times (\text{F}_{100\%} - \text{F}_0\%)]) * 100\% \text{ de inhibición:}$$

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

30 FI = intensidad de fluorescencia

C_{100%} = Señal de emisión de cumarina promedio del 100 % de Fos. Control

C_{0 %} = Señal de emisión de cumarina promedio del 0 % de Fos. Control

F_{100%} = Señal de emisión de fluoresceína promedio del 100 % de Fos. Control

F_{0 %} = Señal de emisión de fluoresceína promedio del 0 % de Fos. Control

Software de gráficos

35 SelectScreen® Kinase Profiling Service usa XLfit de IDBS. La curva de respuesta a la dosis se ajusta a la curva del modelo número 205 (modelo de dosis-respuesta sigmoidal). Si la parte inferior de la curva no se ajusta entre -20 % y 20 % de inhibición, se establece en un 0 % de inhibición. Si la parte superior de la curva no se ajusta entre el 70 % y el 130 % de inhibición, se establece en un 100 % de inhibición.

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

45 En un ejemplo, el sustrato de quinasa puede tener características, diseñadas o endógenas, para facilitar su unión o detección con el fin de generar una señal que sea adecuada para el análisis del estado de fosforilación de los sustratos. Estas características pueden ser, pero sin limitación, una molécula de biotina o un derivado de la misma, un resto

glutatión-S-transferasa, un resto de seis o más residuos de histidina consecutivos, una secuencia de aminoácidos o un hapteno que funcionan como una etiqueta de epítopo, un fluorocromo, una enzima o un fragmento de enzima. El sustrato de quinasa puede estar ligado a estas u otras características con un brazo espaciador molecular para evitar el impedimento estérico.

- 5 En otro ejemplo, el sustrato de quinasa puede marcarse con un fluoróforo. La unión del reactivo al sustrato marcado en solución puede seguirse de la técnica de polarización de fluorescencia tal como se describe en la literatura. En una variación de este ejemplo, una molécula indicadora fluorescente puede competir con el sustrato para que el analito detecte la actividad de quinasa mediante una técnica que los expertos en la técnica conocen como polarización de fluorescencia indirecta.
- 10 En otro ejemplo más, se usa gamma-ATP radiactivo en la reacción de quinasa, y el efecto del agente de ensayo sobre la incorporación de fosfato radiactivo en el sustrato de ensayo se determina con relación a las condiciones de control.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención muestran valores bajos de IC₅₀ en ensayos de tamizado biológico *in vitro* para la inhibición de la actividad de MNK 1 y/o MNK2 quinasa. La siguiente tabla contiene los resultados del ensayo para compuestos ejemplares.

15 C. Datos biológicos

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

N.º	IC ₅₀ de MnK2 [nM]						
1.01	5,5 nM	2.14	3,7 nM	2.31	2,1 nM	2.48	1,3 nM
1.02	2,4 nM	2.15	1,4 nM	2.32	4,1 nM	2.49	2,3 nM
1.03	1,6 nM	2.16	3,5 nM	2.33	1,6 nM	2.50	2 nM
1.04	2,4 nM	2.17	2,1 nM	2.34	2 nM	2.51	6,9 nM
2.01	2,5 nM	2.18	1,3 nM	2.35	1,5 nM	2.52	2,3 nM
2.02	12,6 nM	2.19	2,8 nM	2.36	1,8 nM	2.53	1,6 nM
2.03	1,2 nM	2.20	3,8 nM	2.37	4,1 nM	2.54	1,6 nM
2.04	1,2 nM	2.21	1,9 nM	2.38	2 nM	2.55	1,6 nM
2.05	2,5 nM	2.22	2,5 nM	2.39	2,4 nM	2.56	2,7 nM
2.06	1,2 nM	2.23	2 nM	2.40	1,3 nM	2.57	1,1 nM
2.07	2,7 nM	2.24	4,4 nM	2.41	1,6 nM	2.58	2,4 nM
2.08	1,4 nM	2.25	0,8 nM	2.42	1,2 nM	2.59	1,4 nM
2.09	1,8 nM	2.26	1 nM	2.43	2,3 nM	3.01	3,3 nM
2.10	3,3 nM	2.27	3,9 nM	2.44	1,4 nM	3.02	2,6 nM
2.11	1,9 nM	2.28	2,2 nM	2.45	1,7 nM	3.03	6,5 nM
2.12	2,3 nM	2.29	2,6 nM	2.46	2 nM	3.04	2,1 nM
2.13	1,7 nM	2.30	1,3 nM	2.47	1,4 nM		

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

N.º	Cl ₅₀ de Mnkl [nM]						
1.01	162 nM	2.20	57 nM	2.38	55 nM	2.48	22 nM
1.02	51 nM	2.21	33 nM	2.39	66 nM	2.50	44 nM
1.03	54 nM	2.25	18 nM	2.40	16 nM	2.57	22 nM
2.02	25 nM	2.26	64 nM	2.42	52 nM	2.58	38 nM
2.06	18 nM	2.27	87 nM	2.44	41 nM	3.01	180 nM
2.09	14 nM	2.32	65 nM	2.45	17 nM	3.02	113 nM
2.11	56 nM	2.35	74 nM	2.46	37 nM	3.03	282 nM
2.15	42 nM	2.36	15 nM	2.47	28 nM	3.04	118 nM

Tabla 3: % de inhibición de MNK1 a una concentración de compuesto de 1 µM tal como se obtuvo en el ensayo 2

N.º	% Inh de Mnkl						
2.01	103	2.14	98	2.29	96	2.49	95
2.03	105	2.16	102	2.30	105	2.51	77
2.04	105	2.17	94	2.31	96	2.52	100
2.05	106	2.18	95	2.33	106	2.53	105
2.08	107	2.19	102	2.34	94	2.54	91
2.10	96	2.22	98	2.37	88	2.55	104
2.12	95	2.23	105	2.41	106	2.56	97
2.13	103	2.24	100	2.43	97	2.59	108

COMPUESTOS PARA SU USO EN UN PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO

- 5 En vista de su capacidad para inhibir la actividad de la quinasa MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b), los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención, que incluyen las sales correspondientes de los mismos, son teóricamente adecuados para la tratamiento de todas las enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas o que están mediadas por la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa.
- 10 En consecuencia, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I como medicamento. Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I o a una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones que están mediadas por la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa en un paciente, preferentemente en un ser humano.
- 15 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o una afección mediada por la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa en un mamífero, que incluye la etapa de administrar a un paciente, preferentemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención.
- 20 Las enfermedades y afecciones mediadas por los inhibidores de la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa abarcan enfermedades o afecciones metabólicas. La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, un trastorno y/o una afección en los que la inhibición de la actividad de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa es de beneficio terapéutico, que incluye pero sin limitación, el tratamiento de enfermedades metabólicas, tal como la obesidad, los trastornos de la alimentación, la caquexia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión, las enfermedades coronarias, hipercolesterolemia, dislipidemia, artrosis, los cálculos biliares y/o la apnea del sueño y las enfermedades relacionadas con compuestos de oxígeno reactivos (defensa ROS) tales

como la diabetes mellitus, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

terapéuticamente eficaz basándose en la afección particular del paciente.

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

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

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

10 **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

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

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

25 **TERAPIA DE COMBINACIÓN**

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

35 Otras sustancias activas que son adecuadas para dichas combinaciones incluyen, por ejemplo, antidiabéticos similares a la insulina, insulina de actuación a corto y largo plazo, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2, inhibidores de 11 β-HSD, activadores de la glucocinasa, activadores de AMPK, agonistas del receptor Glp-1, agonistas del receptor GIP, inhibidores de DGAT, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR delta, y otros antidiabéticos procedentes de tiazolidinedionas, agentes reductores de lípidos tales como estatinas, fibratos, resinas de intercambio iónico, derivados del ácido nicotínico, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, terapéutica cardiovascular tales como nitratos, antihipertensivos tales como β-bloqueadores, inhibidores de ACE, bloqueadores de los canales de Ca, antagonistas del receptor de la angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la agregación de plaquetas, o agentes antineoplásicos tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos, o antimetabolitos, o agentes antiobesidad. Otras composiciones preferentes son las composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre un antagonista de histamina, un antagonista de bradikinina, un antagonista de serotonina, leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, agente quimioterapéutico, un agente antigota, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de mTor, un inhibidor de la tirosina quinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citoquinas.

40 Más particularmente preferente son los compuestos tales como insulina NPH humana, insulina humana lenta o ultralenta, insulina Lispro, insulina Aspart, insulina Glulisina, insulina detemir o insulina Glargina, metformina, fenformina, acarbosa, miglitol, voglibosa, pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitzona, aleglitazar, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, exenatida, liragliptina, albiglitida, pramlintida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celioprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, certeolol,

nadolol, carvedilol, nifedipina, nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem, enalapriilo, verapamilo, gallopamil, quinapriilo, captopriilo, lisinopril, benazepril, ramipriilo, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesatan, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, hidroclorotiazida, piretanida, clorotalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazida, triamtereno, deshidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofiban-HCl, dipiramidol, triclopidina, iloprost - 5 trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestipol-HCl, xantinol nicotinat, inositol nicotinat, acipimox, nebivolol, glicerolnitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritilo, indapamida, cilazepril, urapidil, eprosartán, nilvadipina, metoprolol, doxazosina, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de la vinca y análogos tales como vinblastina, 10 vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitroso ureas, análogos de la pérdida de N, cicloplonfamida, estamustina, melfalán, ifosfamida, mitoxantrón, idarrubicina, doxorrubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, satraplatino, busulfán, treosulfán, procarbazina, dacarbazina, temozolomida, clorambucilo, 15 clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, bendamustina, uramustina, tioTEPA, camptotecina, topotecano, irinotecán, rubitecán, etopósido, tenipósido, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, gemtuzumab, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, porfimer de sodio, verteporfina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, etinoides (alitretinoína, tretinoína), altretamina, amsacrina, anagrelida, 20 trióxido de arsénico, asparaginasa (pegaspargasa), bexaroteno, bortezomib, denileucina diftitox, estramustina, ixabepilona, masoprocol, mitotano, testolactona, tipifarnib, abetimus, deforolimus, everolimus, gusperimus, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, antimetabolitos tales como citarabina, fluorouracilo, fluorarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones tales como adriamicina/daunorrubicia, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC u otras fosfamidas.

Otros compuestos particularmente preferentes son compuestos tales como clemastina, difenhidramina, 25 dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, tolmetina, ketorolaco, betametasona, budesonida, ácido cromoglícico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramida, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flubiprofeno, fenoprofeno, oxaprozina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona, 30 azapropazona, nimesulida, metamizol, leflunamida, eforicoxib, Ionazolac, misoprostol, paracetamol, aceclofenaco, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propifenazona, codeína, oxapozina, dapson, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexibuprofeno, dexametasona, flunisolida, albuterol, salmeterol, terbutalina, teofilina, cafeína, naproxeno, sulfato de glucosamina, etanercept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxichloroquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, aurafina, oro, cloruro de radio [²²⁴Ra], 35 ácido tiaprofénico, dexketoprofeno(trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, allopurinol, probenecida, sulfpirazona, benzboronara, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolón, diclofenaco, efalizumab, idarrubicina, doxorrubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluorarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamidina/daunorrubicia, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC u otras fosfamidas, penicilamina, una preparación de ácido hialurónico, arteparón, glucosamina, MTX, fragmentos solubles del TNF- receptor (tal como etanercept (Enbrel)) y anticuerpos contra TNF (tales como infliximab (Remicade), 40 natalizumab (Tysabri) y adalimumab (Humira)).

Ejemplos

Observaciones preliminares:

Los compuestos descritos más adelante en el presente documento se han caracterizado a través de sus masas 45 características después de ionización en un espectrómetro de masas y sus tiempos de retención en una HPLC analítica.

Lista de abreviaturas

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BOC	terc-butoxicarbonill-
°C	grados celsius
dba	dibencildeneacetona
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahido-2-(1H)-pirimidinona
IEN-EM	ionización por electronebulización - espectrometría de masas

EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FC	cromatografía ultrarrápida, SiO ₂ se usa si no se dan más detalles
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
l	litro
MeOH	metanol
min	minuto
ml	mililitro
MS	espectro de masas
μW	la reacción se realizó en un microondas
n.d.	no determinada
NH ₄ OH	solución de NH ₃ en agua
NMP	N-metil-2-pirrolidinona
psi	Libras por pulgada cuadrada
TA	temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C)
Tr	tiempo de retención
TF/TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XtalFluor-E	tetrafluoroborato de (diethylamino)difluorosulfonio

Procedimientos de HPLC

HPLC-A: Agilent 1200 con detector de DA y EM, XBridge C18_3,0x30 mm, 2,5 μm (Waters), 60 °C

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

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

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

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

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Metanol]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	2,2
0,3	95,0	5,0	2,2

(continuación)

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

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

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,7	0,1	99,9	1,5
0,8	0,1	99,9	1,5
0,81	95,0	5,0	1,5
1,1	95,0	5,0	1,5

HPLC-M: Agilent 1200 con detector de DA y EM, XBridge C18_3,0x30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-N: Waters Acquity con detector de DA y EM y automuestreador CTC, XBridge C18_3,0x30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

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

5 **HPLC-Q:** Waters Acquity con 3100 MS, Sunfire C18_2,1 x50 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo - TFA al 0,08 %]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,75	0,0	100,0	1,5
0,85	0,0	100,0	1,5

HPLC-T: Waters Acquity con 3100 MS, Sunfire C18_3,0x30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	Sol [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
1,3	1,0	99,0	1,5

(continuación)

Tiempo [min]	Sol [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
1,5	0,1	99,9	1,5
1,6	95,0	5,0	1,5

HPLC-U: Waters Acquity con detector de DA y EM y automuestreador CTC, Sunfire C18_2,1 x30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

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

HPLC-V: Agilent 1100 con detector de DA, XBridge C18_3,0x30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

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

HPLC-W: XBridge BEH C18_2,1 x30 mm, 1,7 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% Sol [H ₂ O,0,1 % de TFA]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	99	1	1,6
0,02	99	1	1,6
1,00	0	100	1,6
1,10	0	100	1,6

5 **HPLC-X:** Sunfire C18_3,0x30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

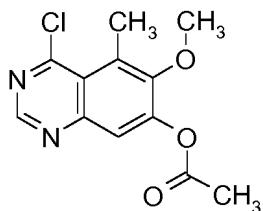
Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-Z: Sunfire C18_3,0x30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

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

Preparación de intermedios:

Intermedio I.1:



Etapa 1:

A una mezcla de 96 g (489 mmol) de 4-metil-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (se puede obtener de acuerdo con el documento WO2010117425) en Ac_2O , se añadieron 35 ml (489 mmol) 65% de HNO_3 a 0 °C, luego se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla se añadió a solución de hielo-agua gota a gota con agitación. La mezcla se añadió gota a gota a una solución de agua en hielo con agitación. Despues se añadió DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, la capa orgánica se separó y se concentró para dar un producto bruto que se tritó con MTBE y se filtró, produciendo 4-metil-6-nitro-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo.

Rendimiento: 61 g (47 %), ESI-MS: m/z = 240 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa 2:

A una mezcla de 36,1 g (151 mmol), 4-metil-6-nitro-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo y MeOH , se añadieron 84 ml de una solución al 30 % de NaOMe en MeOH (454 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se enfrió a 0 °C y se añadieron 132 ml de una solución de HCl 4 M (528 mmol) seguido de 120 ml de agua. La mezcla se extrajo con iPrOAc, la capa orgánica se separó y se concentró dando lugar a 4-hidroxi-3-metoxi-2-metil-6-nitro-benzoato de metilo.

Rendimiento: 38 g (95 % de pureza), ESI-MS: m/z = 259 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

Etapa 3:

Se añaden 3,8 g de Pd al 10%/C a 38 g (pureza del 95 %, 150 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxi-2-metil-6-nitrobenzoato de metilo en MeOH . La mezcla de reacción se agita a TA durante 6 h bajo una atmósfera de hidrógeno (126 psi). El catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora y se purifica por FC, dando 6-amino-4-hidroxi-3-metoxi-2-metilbenzoato de metilo.

Rendimiento: 28 g (89 %), ESI-MS: m/z = 212 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa 4:

Una mezcla de 28 g (132 mmol) de 6-amino-4-hidroxi-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo 41,5 g (399 mmol) de acetato de formamidina y MeOH se calienta a reflujo durante 2,5 h. A continuación, la mezcla se enfria a 0 °C y el precipitado se retira por filtraci'n y se lava con metanol dando lugar a 7-hidroxi-6-metoxi-5-metil-3H-quinazolin-4-ona.

Rendimiento: 27 g (90 % de pureza), ESI-MS: m/z = 207 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa 5:

Una mezcla de 27 g (90 % de pureza, 108 mmol) de 7-hidroxi-6-metoxi-5-metil-3H-quinazolin-4-ona 76,4 ml (808 mmol) de Ac_2O y 17,4 ml (216 mmol) de piridina se calienta a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfria a TA y se añade agua gota a gota, el precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca (6-metoxi-5-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-il) acetato.

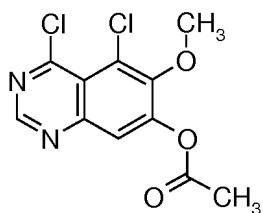
Rendimiento: 20 g (75 %), ESI-MS: m/z = 249 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa 6:

Se calienta una mezcla de 1,2 g (4,8 mmol) de (6-metoxi-5-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-il)acetato 0,5 ml (5,8 mmol) de POCl_3 , 2,0 ml (11,60 mmol) de DIPEA y DCM a reflujo durante 22 h. Se añaden 0,5 ml (5,8 mmol) de POCl_3 adicionales y 2,0 ml (11,60 mmol) de DIPEA y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra y se añade DCM y solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se separa, se seca, se diluye con EtOAc y se pasa a través de un tapón de sílice, dando acetato de (4-cloro-6-metoxi-5-metil-quinazolin-7-il).

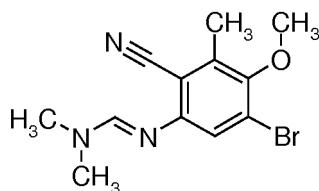
Rendimiento: 1,0 g (78 %), ESI-MS: m/z = 267/269 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, T_r (HPLC): 0,92 min (HPLC-A)

Intermedio I.2:



Se prepara de forma similar al Intermedio I.1 a partir de 4-cloro-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo ESI-MS: m/z = 287/289 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,96 min (HPLC-A)

Intermedio 11,1:



5

Etapa 1:

Una mezcla de 5,0 g (26,0 mmol) de 3-metoxi-2-metil-6-nitro-benzonitrilo (se puede obtener de acuerdo con US6211196) y TFA se enfria a 0 °C y se añaden 3,8 g (13,2 mmol) de ácido dibromoisocianúrico en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se calienta a TA, se agita durante la noche y se diluye con agua con hielo. El precipitado se retira por filtración y se seca, dando lugar a 4-bromo-3-metoxi-2-metil-6-nitro-benzonitrilo
Rendimiento: 5,4 g (76 %), ESI-MS: m/z = 288 M+NH₄⁺, T_r (HPLC): 0,61 min (HPLC-G)

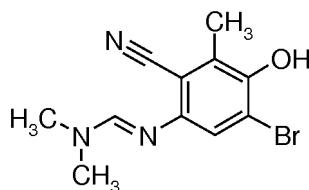
Etapa 2:

Una mezcla de 2,0 g (7,4 mmol) de 4-bromo-3-metoxi-2-metil-6-nitro-benzonitrilo y acetona se enfria a 0 °C y se añaden 47 ml (74,4 mmol) de solución de TiCl₃ al 20 % en agua lentamente, seguido de 75 ml (300 mmol) de solución 4 M de NH₄OAc en agua. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 3 h, luego se calienta a TA. Diluida con EtOAc y agua, la fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se agrupan, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se evaporan. Se añade éter al residuo y el precipitado se retira por filtración. El filtrado se evapora y se purifica mediante FC dando 6-amino-4-bromo-3-metoxi-2-metil-benzonitrilo
Rendimiento: 1,3 g (73 %), ESI-MS: m/z = 241 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,54 min (HPLC-G)

20 Etapa 3:

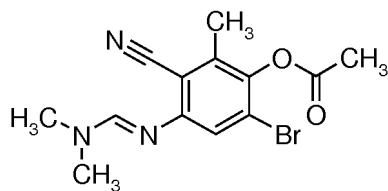
Una mezcla de 3,7 g (15,2 mmol) de 6-amino-4-bromo-3-metoxi-2-metil-benzonitrilo y 37 ml de N, N-dimetilformamida dimetil acetal se agita a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evapora y se purifica a través de FC, dando como resultado N'-(5-bromo-2-ciano-4-metoxi-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-formamidina
Rendimiento: 3,8 g (84 %), ESI-MS: m/z = 296 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,36 min (HPLC-G)

25 Intermedio 11,2:



A una mezcla de 3,0 g (10,1 mmol) de N'-(5-bromo-2-ciano-4-metoxi-3-metil-fenil) -N, N-dimetil-formamidina (intermedio 11,1) y DCM 30 ml (30 mmol) se agrega solución BBr₃ 1 M en DCM. La mezcla de reacción se agita a TA durante 20 h y se diluye con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se evapora, dando lugar a N'-(5-bromo-2-ciano-4-hidroxi-3-metil-fenil) -N, N-dimetil-formamidina.
Rendimiento: 2,0 g (70 %), ESI-MS: m/z = 282 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,28 min (HPLC-G)

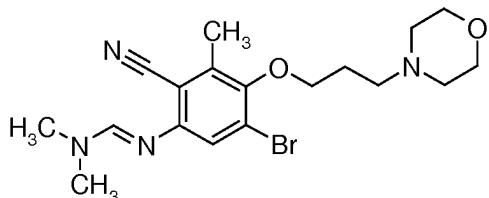
Intermedio II.3:



A una mezcla de 1,9 g (6,7 mmol) de N'-(5-bromo-2-ciano-4-hidroxi-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-formamidina (intermedio II.2), se añaden 1,7 ml (12,1 mmol) de trietilamina y DCM 0,6 ml (8,2 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla de reacción se agita a TA durante 5,5 h. Se añaden 0,26 ml (1,8 mmol) de trietilamina adicionales y 0,1 ml (1,4 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluye con agua. La fase orgánica se separa y se evapora, dando lugar a [6-bromo-3-ciano-4 - [(E) -dimetilaminometilamino]-2-metil-fenil]acetato.

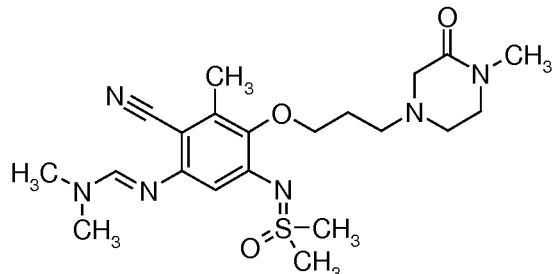
5 Rendimiento: 2,0 g (92 %), ESI-MS: m/z = 324 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,38 min (HPLC-G)

Intermedio 11,4:



10 Una mezcla de 0,2 g (0,57 mmol) del intermedio II.2, 0,1 g (0,73 mmol) 4-(3-Cloro-propil)-morpholina, 0,2 g (1,23 mmol) de K₂CO₃ y acetonitrilo se calienta a 80 °C en un tubo sellado durante 6 horas. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora. Rendimiento: 0,2 g (pureza 70 %), ESI-MS: m/z = 409 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,98 min (HPLC-M)

15 Intermedio II.5:



Etapa 1:

20 Una mezcla de 0,2 g (0,71 mmol) del intermedio II.2, 0,1 g (0,92 mmol) 1-Bromo-3-cloropropano, 0,2 g (1,56 mmol) de K₂CO₃ y acetonitrilo se calienta a 80 °C en un tubo sellado durante 5 horas. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora. Rendimiento: 0,2 g (pureza 90 %), ESI-MS: m/z = 358/360 M+H⁺, T_r (HPLC): 1,12 min (HPLC-M)

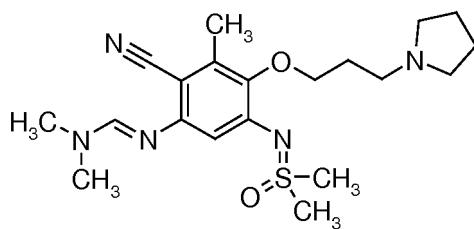
Etapa 2:

25 Una mezcla de 0,2 g (0,50 mmol) del intermedio II.5, etapa 1, 70 mg (0,61 mmol) de 1-metilpiperazin-2-ona, 90 mg (0,65 mmol) de K₂CO₃ y acetonitrilo se calienta a 80 °C en un tubo de presión durante 3,5 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora. Rendimiento: 0,1 g (rendimiento 59 %), ESI-MS: m/z = 436 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,25 min (HPLC-W)

Etapa 3:

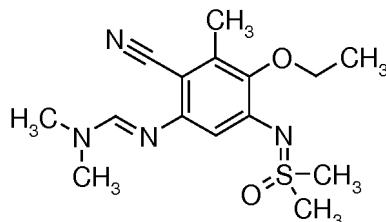
30 Una mezcla de 130 mg (0,30 mmol) intermedio II.5 etapa 2, 42 mg (0,45 mmol) de dimetilsulfoximina, 36 mg (0,12 mmol) de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 27 mg (0,03 mmol) de Pd₂dba₃ y 66 mg (0,69 mmol) de terc-butóxido de sodio y dioxano y se calientan a 80 °C durante 2,25 h en un tubo sellado. Después de enfriar a TA, se evapora el disolvente y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora. El producto bruto se purifica por FC. Rendimiento: 60 mg (rendimiento del 45 %), ESI-MS: m/z = 449 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,77 min (HPLC-M)

Intermedio 11,6



Se prepara de manera similar al Intermedio **II.5** usando pirrolidina como nucleófilo para ESI-MS: $m/z = 406 M+H^+$, T_r (HPLC): 0,96 min (HPLC-M)

Intermedio 11.7:



5

Etapa 1:

Una mezcla de 0,2 g (0,64 mmol) del intermedio **II.2**, 0,1 g (0,94 mmol) de bromo-etano, 0,2 g (1,45 mmol) de K_2CO_3 y acetonitrilo se calienta a 80 °C en un tubo de presión durante 5 h. Despues de enfriar a TA, el disolvente se evapora y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora.

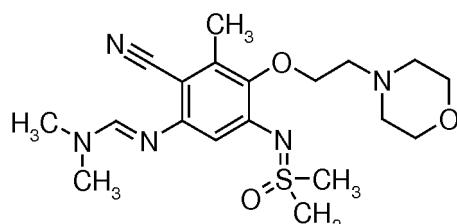
10 Rendimiento: 0,2 g (pureza 85 %), ESI-MS: $m/z = 310 M+H^+$, T_r (HPLC): 1,07 min (HPLC-M)

Etapa 2:

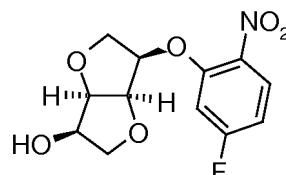
Una mezcla de 180 mg (0,58 mmol) intermedio **II.7** etapa 1, 81 mg (0,87 mmol) de dimetilsulfoximina, 70 mg (0,24 mmol) de 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, 53 mg (0,06 mmol) de Pd_2dba_3 y 130 mg (1,35 mmol) de terc-butóxido de sodio y dioxano y se calientan a 80 °C durante 2,75 h en un tubo sellado. Despues de enfriar a TA, se evapora el disolvente y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora. El producto bruto se purifica por FC.

15 Rendimiento: 97 mg (rendimiento del 59 %), ESI-MS: $m/z = 323 M+H^+$, T_r (HPLC): 0,83 min (HPLC-M)

Intermedio 11.8:

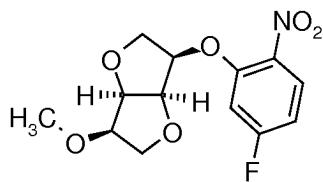


20 Se prepara de manera similar al Intermedio **II.7** usando 4- (2-cloroethyl)-morfolina como electrófilo ESI-MS: $m/z = 408 M+H^+$, T_r (HPLC): 0,80 min (HPLC-M) del Intermedio 111.1:



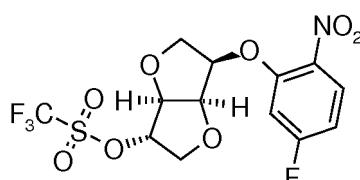
25 2,2 ml (20,0 mmol) de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno y 2,9 g (20,0 mmol) de 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol en 70 ml de THF se enfrián a -5 °C. Gota a gota se añaden 20 ml (20,0 mmol) de LiHMDS 1M en THF y la mezcla de reacción se deja calentar a TA y se agita durante la noche. Se añade HCl 1 M y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se agrupan y se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC. Rendimiento: 2,7 g (47 %), ESI-MS: $m/z = 286 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,80 min (HPLC-H)

Intermedio 111.2:



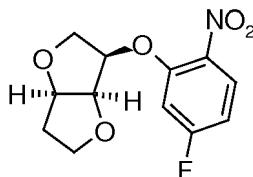
5 Hasta 0,9 g (3,0 mmol) (3R, 3aR, 6R, 6aR) -6- (5-fluoro-2-nitro-fenoxy)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro [3,2-b]furano-3-ol (111.1), se añaden, gota a gota, 0,1 g (0,3 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio y 1,3 ml (7,8 mmol) de una solución acuosa de NaOH 6 mol/l en 15 ml de DCM 0,3 ml (3,6 mmol) de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita a TA durante 24 h. Se añaden 1,3 ml (7,8 mmol) adicionales de una solución acuosa de NaOH 6 mol/l y 0,3 ml (3,6 mmol) de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se purifica por FC. Rendimiento: 0,8 g (85 %), ESI-MS: m/z = 300 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,90 min (HPLC-H)

Intermedio 111.3:



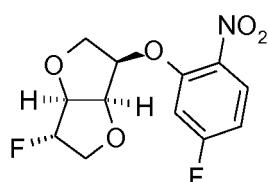
10 2,9 g (5,0 mmol) de (3S,3aR,6R,6aR)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxy)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano-3-ol (preparado como se describe para III.1 de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno y 1,4:3,6-dianhidro-D-sorbitol) y 1,2 g (15,0 mmol) de piridina en DCM se enfrián a 0 °C. Se añaden gota a gota 2,0 ml (12,0 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico y después de 1 h, la mezcla de reacción se deja calentar a TA y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se lava con agua, 10 % de ácido cítrico agua, se seca y se evapora. Rendimiento: 4,0 g (96 %), ESI-MS: m/z = 418 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,95 min (HPLC-A)

Intermedio III.4:



20 Hasta 4,0 g (9,6 mmol) de [(3R, 3aR, 6S, 6aS) -3- (5-fluoro-2-nitro-fenoxy)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro [3,2- b] trifluorometanosulfonato de furan-6-il] (intermedio III.3) en acetonitrilo se añaden 1,1 g (28,8 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a TA durante 10 días. La mezcla de reacción se evapora, se capta en agua helada, cuidadosamente se acidifica con 4 mol/l de HCl acuoso y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se agrupan, se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC. Rendimiento: 1,6 g (62 %), ESI-MS: m/z = 270 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,75 min (HPLC-A)

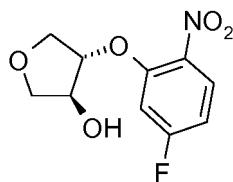
25 Intermedio III.5:



30 3,7 g (8,9 mmol) de [(3R, 3aR, 6R, 6aS) -3- (5-fluoro-2-nitro-fenoxy)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro [3,2-b] furan-6-il] trifluorometanosulfonato (preparado como se describe para III.3 de III.1) en 53,2 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (53,2 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añaden agua y DCM y la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se purificó por FC. Rendimiento: 2,3 g (89 %), ESI-MS: m/z = 288 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,80 min (HPLC-A)

Intermedio III.6:

Etapa 1:



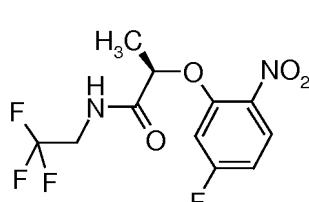
Una mezcla de 2,4-difluoronitrobenceno (2,81 ml; 25,7 mmol), (3S, 4S) -4- (terc-butildimetil-silanoloxi) -tetrahidrofurano-3-ol (documento WO2013/55577; material de partida diol: Synthesis, 1992, págs. 951-953), 7,00 g; 25,6 mmol de THF (100 ml) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 1,03 g; 25,7 mmol) se agitan a TA durante la noche.

5 Se añade DCM y la mezcla se extrae con agua. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por FC (DCM). Rendimiento: 6,07 g (66 %), ESI-MS: $m/z = 358$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa 2:

10 Una mezcla de (3S, 4S) -tert-butil-[4- (5-fluoro-2-nitro-fenoxy)-tetrahidro-furan-3-iloxi] -dimetil-silano (6.07 g; 12.7 mmol) y AcOH /agua/THF (3:1:1,50 ml) se agita a TA durante la noche. La fracción de volátiles se evapora, el residuo se recoge en agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por FC (DCM/MeOH 96:4). Rendimiento: 2,95 g (95 %), ESI-MS: $m/z = 244$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Rotación específica: $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = +21°

Intermedio 111,7:



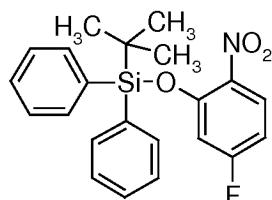
15 Etapa 1:

A 8,4 g (34,5 mmol) de (2R) -2- (5-fluoro-2-nitro-fenoxy) propanoato de metilo (preparado como se describe para III.I a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y éster metílico de ácido (R)-2-hidroxipropiónico) en THF y 69,1 ml (69,1 mmol) de NaOH 1 N en agua y la mezcla se agita a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se enfria a 0°C y se neutraliza con HCl 1 M, se concentra y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan y se evaporan. El residuo se titula con PE y se filtra dando lugar a ácido (2R) -2- (5-fluoro-2-nitro-fenoxy) propanoico. Rendimiento 7,2 g (91 %), ESI-MS: $m/z = 230$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, T_r (HPLC): 0,81 min (HPLC-A)

Etapa 2:

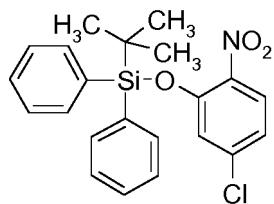
20 A una mezcla de 1,5 g (6,55 mmol) (2R) -2- (5-fluoro-2-nitro-fenoxy) propanoico, 0,78 g (7,86 mmol), se añaden 2,13 g (16,4 mmol) de diisopropiletilamina y DMF 2,7 g (7,2 mmol) de HATU y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h y se evapora. El producto bruto se purifica por FC. Rendimiento: 1,7 g (84 %), ESI-MS: $m/z = 311$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, T_r (HPLC): 0,94 min (HPLC-A)

Intermedio III.8:



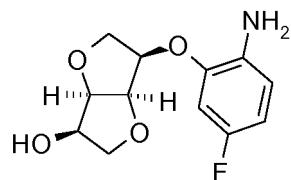
30 Una mezcla de 1,6 g (10 mmol) de 5-fluoro-nitrofenol 3,1 ml (12 mmol) de terc-butildifenilcolorsilano y piridina se agita durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y se añaden agua y EtOAc. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora, y el material residual se purifica por FC. Rendimiento: 4 g (cuantitativo), ESI-MS: $m/z = 413$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, T_r (HPLC): 1,20 min (HPLC-A)

Intermedio III.9:



Se prepara de manera similar al intermedio **III.8** utilizando 5-cloro-nitrofenol ESI-MS: $m/z = 429$ ($M+NH_4$)⁺, T_r (HPLC): 1,32 min (HPLC-M)

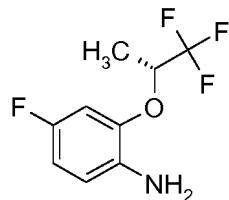
Intermedio IV.1:



5

Se añaden 0,3 g de Pd al 10%/C a 2,6 g (9,1 mmol) de **III.1** en 70 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se agita a TA durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi). El catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora. Rendimiento: 2,3 g (99 %), ESI-MS: $m/z = 256$ ($M+H$)⁺, T_r (HPLC): 0,34 min (HPLC-H)

Intermedio IV.2:



10

Se prepara de una manera similar al intermedio **IV.1** a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y (2R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.

ESI-MS: $m/z = 224$ ($M+H$)⁺, T_r (HPLC): 0,77 min (Z18-S04)

15 Los siguientes intermedios se preparan de una manera similar al intermedio **IV.1** mediante reducción a partir de los materiales de partida correspondientes:

Nombre	Material de partida	R	IEN-EM m/z $M+H^+$	T_r (HPLC)
IV.30	III.6		214	-
IV.31	III.2		270	0,59 min (HPLC-H)
IV.32	III.4		240	0,63 min (HPLC-M)

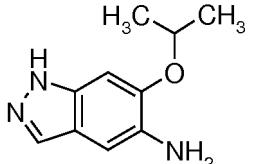
(continuación)

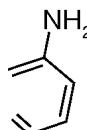
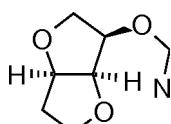
Nombre	Material de partida	R	IEN-EM m/z M+H ⁺	T _r (HPLC)
IV.33	III.5		258	0,49 min (HPLC-A)
IV.34	III.7		281	0,67 min (HPLC-A)
IV.40	III.8		366	1,26 min (HPLC-M)
IV.41	III.9		382	1,28 min (HPLC-M)

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

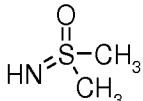
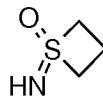
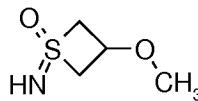
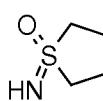
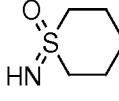
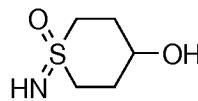
Nombre	R	Referencia
IV.50		WO2011/104337
IV.51		WO2011/104334
IV.52		WO2011/104337

(continuación)

Nombre	R	Referencia
IV.53		WO2013/174744

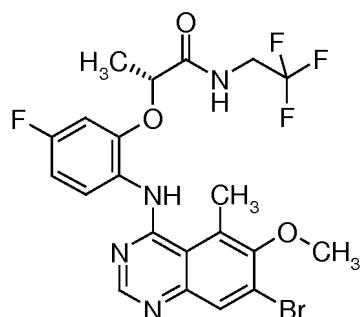
Intermedio IV.60:

- 5 A 3,5 g (8,7 mmol) [(3R, 3aR, 6R, 6aS) -3 - [(3-nitro-2-piridil) oxi] -2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro [3,2 -b] furan-6-il] trifluorometanosulfonato (preparado como se describe para III.3 a partir de 2-fluoro-3-nitro-piridina y 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol) en acetonitrilo, se añaden 1,1 g (28,0 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a TA durante 4 días. La mezcla de reacción se evapora, se capta en agua helada, se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 4 M y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se agrupan, se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se purificó por HPLC. Rendimiento: 0,2 g (11 %), ESI-MS: m/z = 223 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,28 min (HPLC-G)
- 10 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con las referencias dadas:

Nombre	Estructura	Referencia
V.1		WO 2008/141843
V.3		Adaptación del documento WO 2008/141843
V.4		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.5		WO 2008/141843
V.8		US2005/228027
V.9		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307

(continuación)

Nombre	Estructura	Referencia
V.10		WO2008/141843
V.11		Adaptación del documento WO2011/29537
V.15		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.16		Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.17		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.18		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.19		Adaptación de Tetrahedron, 1993, 49(37), 8449 - 8464

Intermedio VI.1:

Etapa 1:

- 5 Una mezcla de 1,6 g (4,24 mmol) de intermedio **IV.40** y 1,3 g (4,39 mmol) de intermedio **11.1** y ácido acético glacial se calienta a 90 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a TA, se añade solución saturada de NaHCO₃, seguido de EtOAc. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc, las fases orgánicas se combinan y se evaporan. Se añade una pequeña cantidad de Et₂O al residuo y el precipitado se filtra y se seca, dando lugar a 2-[(7-bromo-6-metoxi-5-metilquinazolin-4-il) amino]-5-fluoro-fenol. Rendimiento: 1,2 g (75 %), ESI-MS: m/z = 378 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,44 min (HPLC-G)

10 Etapa 2:

A una mezcla de 1,2 g (3,17 mmol) de 2-[(7-bromo-6-metoxi-5-metil-quinazolin-4-il) amino] -5-fluoro-fenol 0,8 g de (6,35 mmol) éster etílico de ácido (S)-2-hidroxipropiónico, 2,5 g (9,53 mmol) de trifenilfosfina y THF a 0 °C, se añaden 2,2 g (9,55 mmol) de di-terc-butilazodicarboxilato en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se calienta a TA y se agita durante 2 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por FC, dando (2R) - [2 - [(7-bromo-6-metoxi-5-metilquinazolin-4-il) amino] -5-fluoro-fenoxy] propanoato de etilo.

5 Rendimiento: 1,0 g (64 %), ESI-MS: m/z = 478 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,57 min (HPLC-G)

Etapa 3:

A una mezcla de 1,0 g (2,03 mmol) de (2R)-2-[2-[(7-bromo-6-metoxi-5-metil-quinazolin-4-il)amino] -5-fluoro-fenoxy]propanoato de etilo, THF y EtOH, se añaden 5 ml (5,0 mmol) de solución de NaOH 1 M y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente y se neutraliza con HCl 1 M. El precipitado se filtra y se seca, proporcionando ácido (2R)-2-[2-[(7-bromo-6-metoxi-5-metil-quinazolin-4-il) amino]-5-fluoro-fenoxy]propanoico.

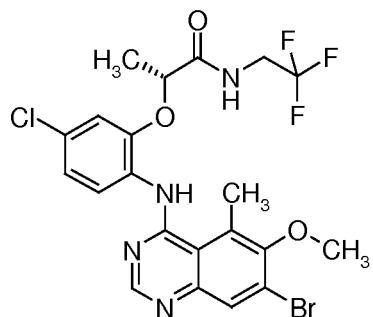
10 Rendimiento: 0,6 g (64 %), ESI-MS: m/z = 450 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,71 min (HPLC-M)

Etapa 4:

A una mezcla de 0,6 g (1,29 mmol) de ácido (2R)-2-[2-[(7-bromo-6-metoxi-5-metil-quinazolin-4-il)amino] -5-fluoro-fenoxy] propanoico, 0,2 g (1,59 mmol) de 2,2,2-trifluoro-etilamina, 0,6 ml (3,23 mmol) de diisopropiletilamina y DMF, se añaden 0,5 g (1,42 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por FC, dando (2R)-2-[2-[(7-bromo-6-metoxi-5-metil-quinazolin-4-il) amino] -5-fluoro-fenoxy]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)propanamida.

15 Rendimiento: 0,5 g (69 %), ESI-MS: m/z = 531 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,89 min (HPLC-A)

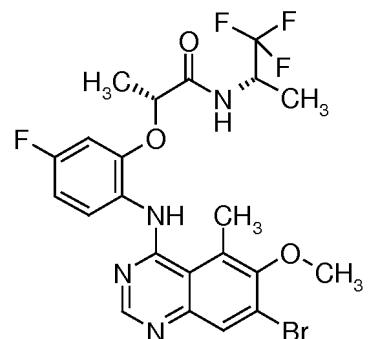
20 Intermedio VI.2:



Se prepara de manera similar al intermedio **VI.1** usando **IV.41**.

ESI-MS: m/z = 547 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,12 min (HPLC-M)

Intermedio VI.3:

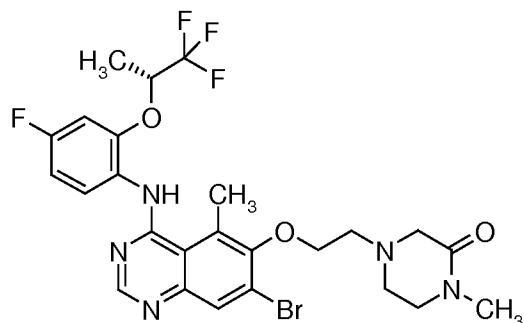


25

Se prepara de manera similar al intermedio **VI.1** usando (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

ESI-MS: m/z = 545 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,11 min (HPLC-M)

Intermedio VI.4:



Etapa 1:

Una mezcla de 0,2 g (0,74 mmol) del intermedio **IV.2** y 0,3 g (0,74 mmol) del intermedio **II.3** y ácido acético glacial se calientan a 80 °C durante 2 h y luego a 90 °C durante 24 h. Después de enfriar a TA, se añade solución saturada de

5 NaHCO₃, seguido de DCM. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc, las fases orgánicas se combinan y se evaporan. Se añade MeOH y solución de NH₃ conc. y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h, después se concentra. Se añade una pequeña cantidad de MeOH al residuo y el precipitado se filtra y se seca, dando lugar a 7-bromo-4- [4-fluoro-2 - [(1R) -2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy] anilino] -5-metil-quinazolin-6-ol.

Rendimiento: 0,4 g (rendimiento 50 %), ESI-MS: m/z = 460 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,51 min (HPLC-W)

10 Etapa 2:

Una mezcla de 50 mg (0,11 mmol) del intermedio **VI.4**, etapa 1,20 mg (0,14 mmol) de 1-bromo-2-cloro-etano, 33 mg (0,24 mmol) de K₂CO₃ y acetonitrilo se calienta a 80 °C en un tubo sellado durante 6 horas. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora, dando lugar a 7-bromo-6- (2-cloroetoxi) -N- [4-fluoro-2 - [(1R) -2,2,2-trifluoro-1- metil-etoxy] fenil] -5-metil-quinazolin-4-amina.

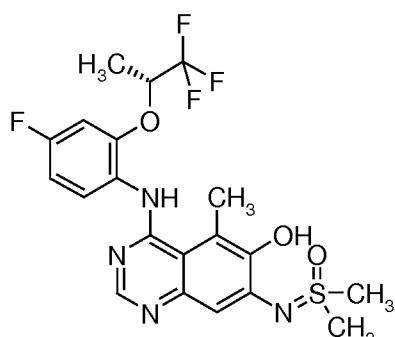
15 Rendimiento: 50 mg (rendimiento del 88 %), ESI-MS: m/z = 522 M+H⁺, T_r (HPLC): 0,62 min (HPLC-W)

Etapa 3:

Una mezcla de 50 mg (0,10 mmol) del intermedio **VI.4**, etapa 2, 14 mg (0,12 mmol) de 1-metilpiperazin-2-ona, 18 mg (0,13 mmol) de K₂CO₃, 3 mg (0,02 mmol) de NaI y acetonitrilo se calientan a 80 °C en un tubo sellado durante 7 h. Se añaden 14 mg (0,12 mmol) adicionales de 1-metilpiperazin-2-ona y 18 mg (0,13 mmol) de K₂CO₃ y la mezcla se calienta

20 a 100 °C en un tubo sellado durante 13 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y se añaden DCM y agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora, produciendo 4- [2- [7-bromo-4- [4-fluoro-2 - [(1 R) -2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy] anilino] -5-metil-quinazolin-6-il] oxietil]-1-metil-piperazin-2-ona.

Rendimiento: 50 mg (rendimiento del 87 %), ESI-MS: m/z = 600 M+H⁺, T_r (HPLC): 1,06 min (HPLC-M)

Intermedio VII.1:

25

Etapa 1:

Una mezcla de 0,7 g (3,05 mmol) del intermedio **IV.2** y 1,0 g (3,09 mmol) del intermedio **II.3** y ácido acético glacial se calientan a 80 °C durante 1,75 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentra y se añade solución saturada de NaHCO₃, seguido de DCM. La fase orgánica se separa, se concentra y se purifica por FC dando lugar a [7-bromo-4- [4-fluoro-2 - [(1R) -2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxy]anilino]-5-metil-quinazolin-6-il] acetato.

30 Rendimiento: 1,3 g (rendimiento 85 %), ESI-MS: m/z = 502 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,10 min (HPLC-M)

Etapa 2:

Una mezcla de 0,2 g (0,30 mmol) del intermedio **VII.1**, etapa 1,50 mg (0,54 mmol) de dimetilsulfoxima, 71 mg (0,09 mmol) de catalizador Pd-PEPPSI-IPent y 0,5 g (1,54 mmol) de Cs₂CO₃ y dioxano se calientan en un tubo sellado a 65

°C durante 2 h y a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, el disolvente se evapora y el producto bruto se purifica por HPLC. Rendimiento: 30 mg (rendimiento del 21 %), ESI-MS: $m/z = 473 \text{ MH}^+$, T_r (HPLC): 0,79 min (HPLC-M)

Procedimientos de preparación de los Compuestos Finales

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

Se disuelven cantidades equimolares de los intermedios respectivos **II** y **III** en AcOH y se calientan a la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se diluye con agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Un tratamiento alternativo comprende la evaporación de la mezcla de reacción y el tratamiento del residuo con MeOH y agua. En caso de que el producto precipite, se retira por filtración, de lo contrario, la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan y se evaporan. Si se requirió, el producto en bruto se purificó adicionalmente por FC o HPLC.

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

15

Tabla 1:

N.º	Estructura	II	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
1.01		II.5	IV.2	627	0,42 min HPLC-G	2 h 80 °C
1.02		II.6	IV. 2	584	1,21 min HPLC-M	5 h 80 °C

(continuación)

N.º	Estructura	II	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
1.03		II.7	IV. 2	501	1,05 min HPLC-M	4 h 80 °C
1.04		II.8	IV. 2	586	0,98 min HPLC-M	5 h 80 °C

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

Una mezcla de 1 eq. del intermedio I, 1 eq. del intermedio IV y dioxano se calienta a 110 °C durante 2 horas, luego se concentra y se diluye con agua. Se añade 1 eq. de NEt₃ o NH₃ y la mezcla se agita durante la noche. El precipitado se retira por filtración y se seca, dando lugar a la 7-hidroxi quinazolina a la que se añaden 1,8 eq de N-feniltrifluorometsulfonimida, 3 eq. de K₂CO₃ y THF y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra, dando lugar al triflato de arilo.

5

Procedimiento general 3 (P3) para los ejemplos que se muestran en la tabla 2:

1 eq de bromuro de arilo o triflato de arilo, 1,2 eq. de sulfoxima y la cantidad de catalizador, base ligando y disolvente dados en la tabla en condiciones de Buchwald se calientan a la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC o FC.

10

Tabla Condiciones de Buchwald:

Abreviatura	Condiciones
BC1	0,1 eq. de Xanthphos 0,1 eq de PdOAc ₂ 2,5 eq. de Cs ₂ CO ₃ en Dioxano
BC2	0,1 eq. de Xanthphos 0,1 eq. de PdOAc ₂ 2,5 eq. de Cs ₂ CO ₃ en dioxano, seguido de desprotección con 10 eq. TFA en DCM
BC3	0,3 eq. de 2-(Di-t-butylfosfino)bifenilo 0,1 eq. de Pd ₂ dba ₃ 2,0 eq. de NaOtBu en dioxano
BC4	0,3 eq. de 2-(Di-t-butylfosfino)bifenilo 0,1 eq. de Pd ₂ dba ₃ 2,3 eq. de Cs ₂ CO ₃ en dioxano

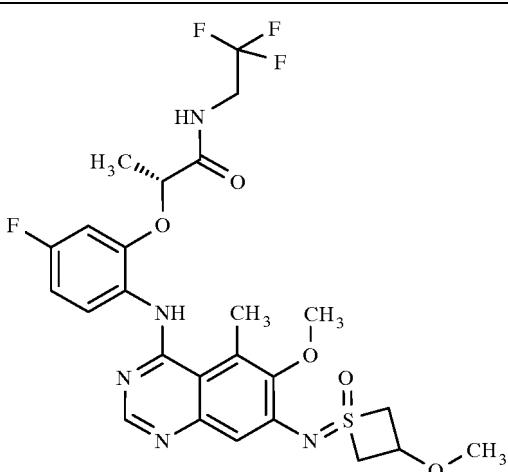
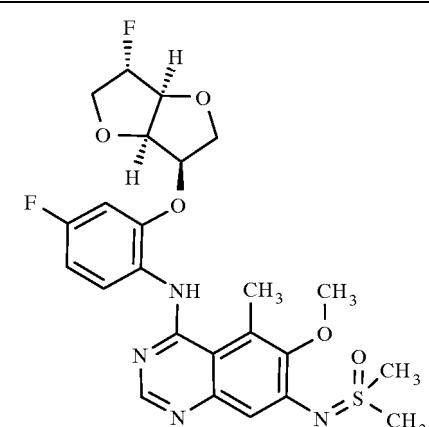
(continuación)

Abreviatura	Condiciones
BC5	0,2 eq. de BINAP 0,1 eq. de PdOAc ₂ 1,4 eq. de Cs ₂ CO ₃ en dioxano
BC6	0,1 eq. de Xanthphos 0,1 eq. de PdOAc ₂ 2,5 eq. de Cs ₂ CO ₃ en dioxano, seguido de desprotección con pTsOH en MeOH
BC7	0,2 eq. de 2-(Di-t-butilfosfino)bifenilo 0,08 eq. de Pd ₂ dba ₃ 1,5 eq. de NaOtBu en dioxano
BC8	0,4 eq. de 2-(Di-t-butilfosfino)bifenilo 0,1 eq. de Pd ₂ dba ₃ 2,3 eq. de NaOtBu en dioxano

Para obtener los siguientes ejemplos que se muestran en la tabla 2 (número de ejemplo dado en la columna #), la correspondiente 7-bromo quinazolina (bromuro de arilo) se prepara de acuerdo con P1 o el trifluorometanosulfonato de quinazolin-7-il (triflato de arilo) se prepara de acuerdo con P2 seguido de un acoplamiento de acuerdo con P3. Los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z M+H⁺) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

5

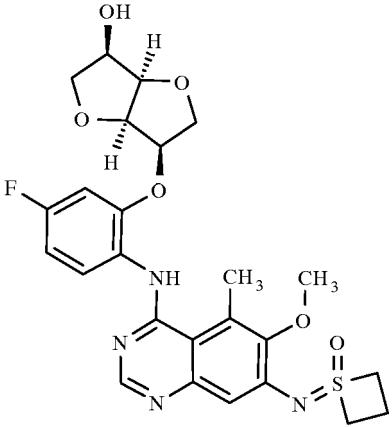
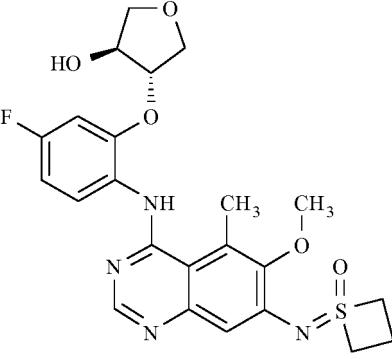
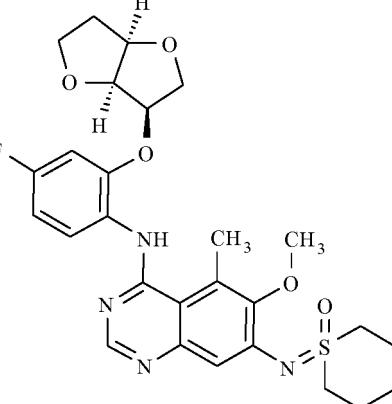
Tabla 2:

N.º	Estructura	I/II	VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.01			VI.1	-	586	0,97 min HPLC-M	BC1 2,5 h 90 °C
2.02		I.1		IV. 33	521,3	0,54 min HPLC-X	BC1 1,5 h 100 °C

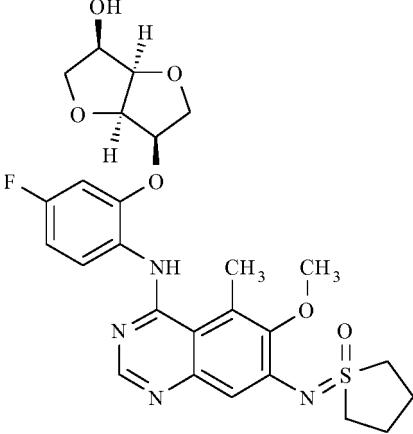
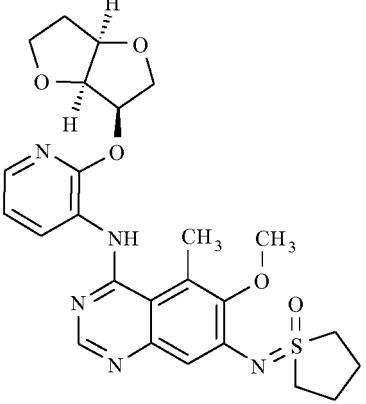
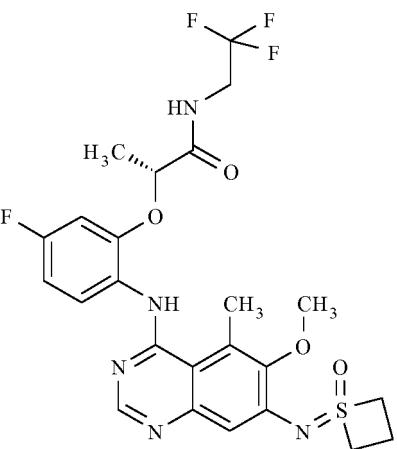
(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.03		I.1	IV. 32	529	0,74 min HPLC-V	BC1 1 h 80 °C
2.04		I.1	IV. 32	559,2	0,37 min HPLC-Q	BC1 2 h 80 °C
2.05		VI.3	-	584	0,98 min HPLC-M	BC8 2,75 h 80 °C

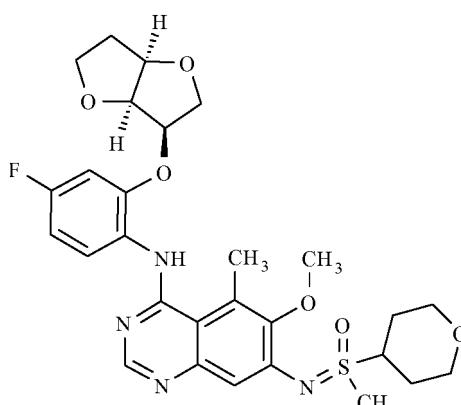
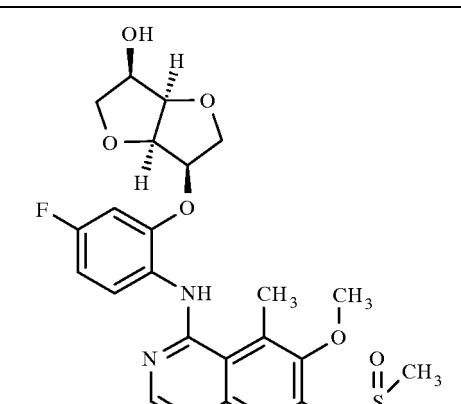
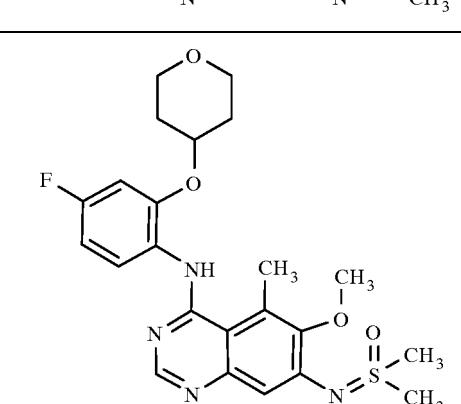
(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.06		I.1	IV.1	531,2	0,56 min HPLC-N	BC1 1,5 h 80 °C
2.07		II.1	IV.30	489	0,85 min HPLC-M	BC3 2 h 80 °C
2.08		I.1	IV.32	543,3	0,57 min HPLC-X	BC1 2 h 100 °C

(continuación)

N.º	Estructura	I/II	VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.09			II.1	IV.1	545,1	0,64 min HPLC-V	BC3 2 h 80 °C
2.10			I.1	IV. 60	512,2	0,48 min HPLC-K	BC1 1,5 h 100 °C
2.11			VI.1	-	556	0,95 min HPLC-M	BC3 2 h 80 °C

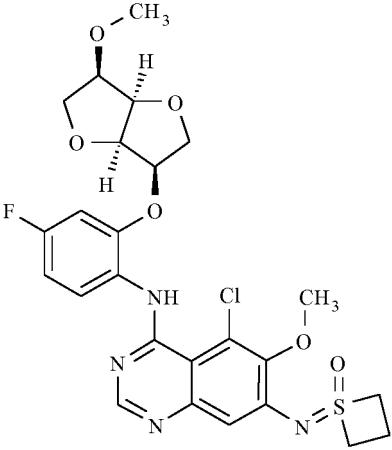
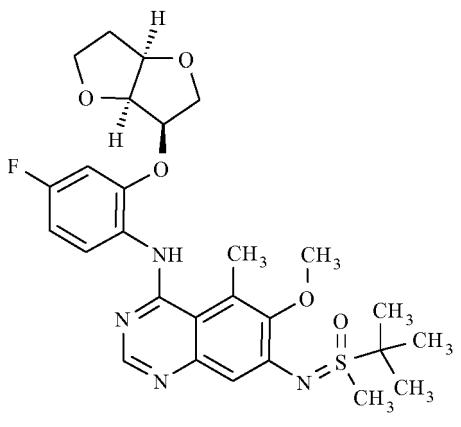
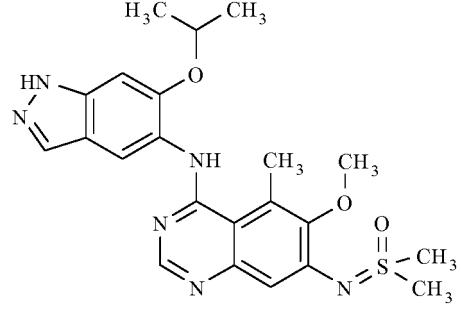
(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.12		I.1	IV. 32	573,3	0,53 min HPLC-Z	BC1 2 h 100 °C
2.13		II.1	IV.1	519,1	0,61 min HPLC-V	BC3 2 h 80 °C
2.14		I.1	IV. 50	475	0,70 min HPLC-A	BC1 1,5 h 100 °C

(continuación)

N.º	Estructura	I/II	VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.15		II.4		IV.2	612	1,03 min HPLC-M	BC3 2,5 h 80 °C
2.16		I.1		IV.2	487,1	0,63 min HPLC-Z	BC1 1,5 h 80 °C
2.17		I.1		IV.32	545,3	0,52 min HPLC-Z	BC1 2 h 100 °C

(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.18		I.2	IV. 31	565	0,94 min HPLC-M	BC1 1,5 h 80 °C
2.19		I.1	IV. 32	545	0,54 min HPLC-U	BC1 2 h 100 °C
2.20		II.1	IV. 53	455	0,43 min HPLC-U	BC7 3 h 100 °C

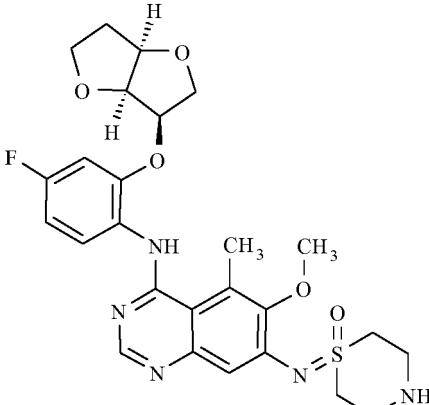
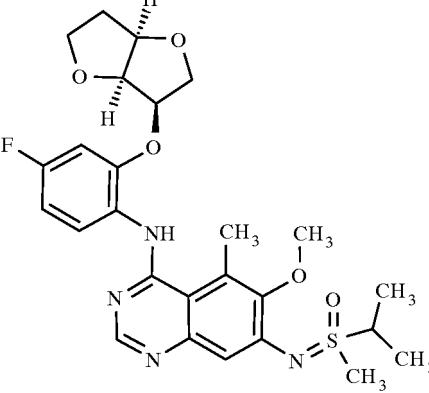
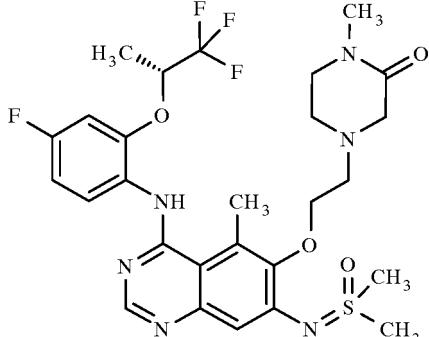
(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.21		I.1	IV. 60	498,2	0,47 min HPLC-K	BC1 1,5 h 100 °C
2.22		II.1	IV. 51	489	0,89 min HPLC-M	BC4 4 h 90 °C
2.23		I.1	IV. 32	533	0,42 min HPLC-U	BC6 3 h 80 °C

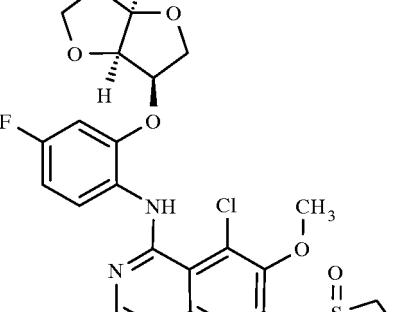
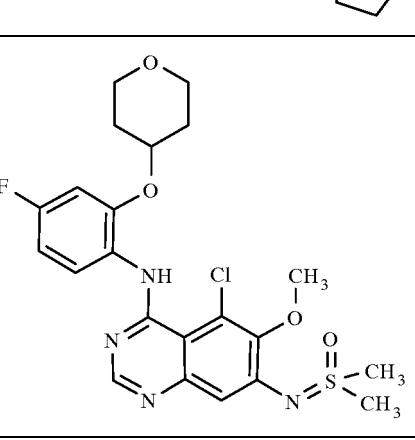
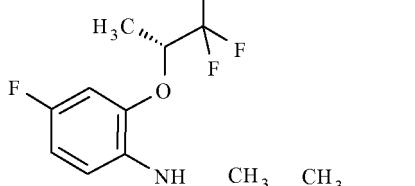
(continuación)

(continuación)

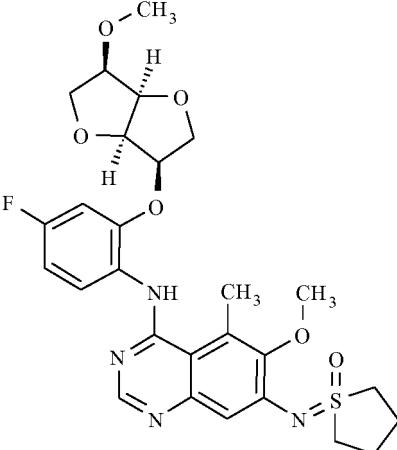
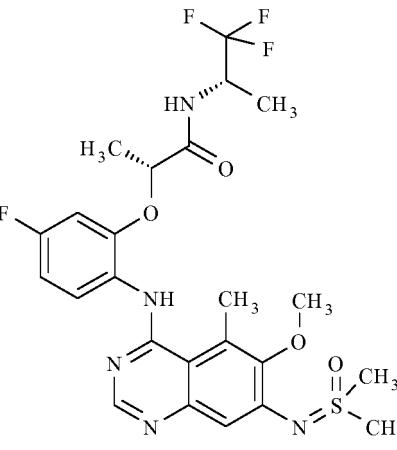
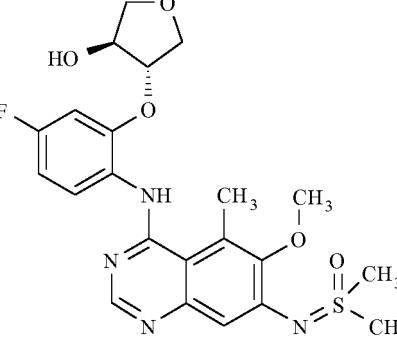
(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.30		I.1	IV. 32	544,2	0,59 min HPLC-N	BC2 2h 100 °C
2.31		I.1	IV. 32	531,3	0,55 min HPLC-Z	BC1 2 h 100 °C
2.32		VI.4	-	613,3	0,77 min HPLC-T	BC8 2,5 h 80 °C

(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.33		I.2	IV. 32	549,1	0,78 min HPLC-V	BC1 1,5 h 80 °C
2.34		I.2	IV. 50	495	0,73 min HPLC-A	BC1 1,5 h 80 °C
2.35		I.1	IV.2	499,2	0,64 min HPLC-Z	BC1 1,5 h 80 °C

(continuación)

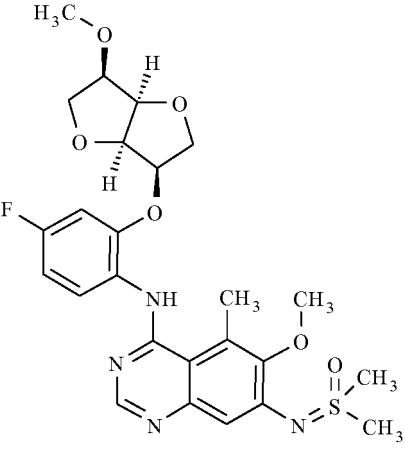
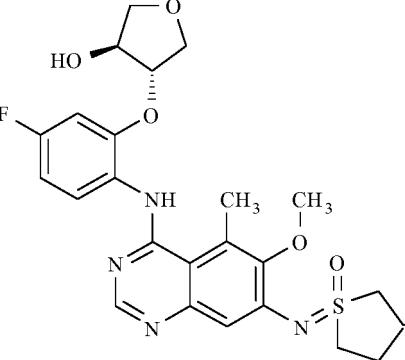
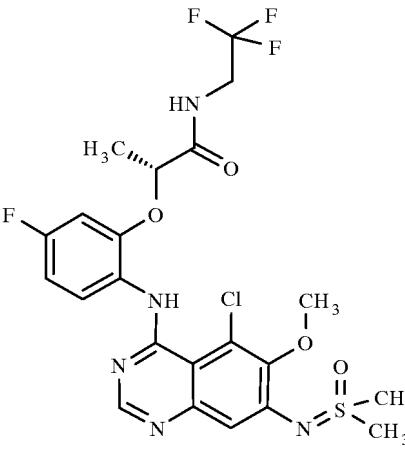
N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.36		I.1	IV. 31	559	0,91 min HPLC-M	BC1 1,5 h 80 °C
2.37		VI.3	-	558	0,95 min HPLC-M	BC8 2,75 h 80 °C
2.38		II.1	IV. 30	477,2	0,53 min HPLC-N	BC3 2 h 80 °C

(continuación)

(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.42		I.1	IV. 32	515,2	0,38 min HPLC-Q	BC1 2 h 100 °C
2.43		I.1	IV. 32	529,2	0,53 min HPLC-Z	BC1 2 h 100 °C
2.44		II.1	IV.51	515	0,94 min HPLC-M	BC5 3 h 100 °C

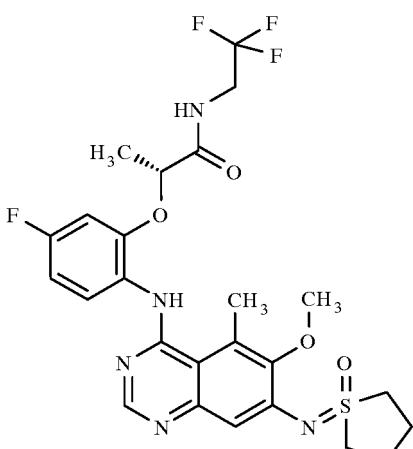
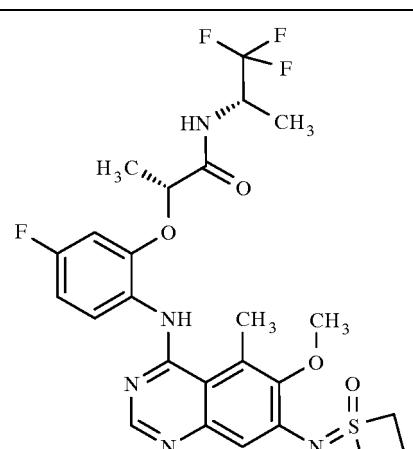
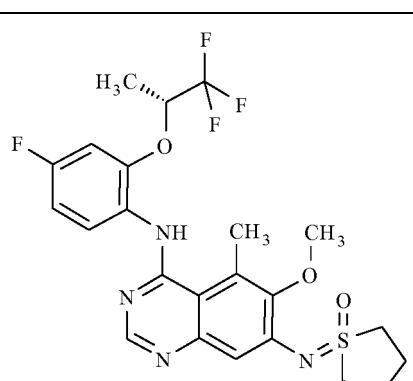
(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.45		I.1	IV.31	533	0,68 min HPLC-V	BC1 1,5 h 80 °C
2.46		II.1	IV.30	503	0,86 min HPLC-M	BC3 2 h 80 °C
2.47		I.2	IV. 34	564	0,85 min HPLC-A	BC1 1,5 h 80 °C

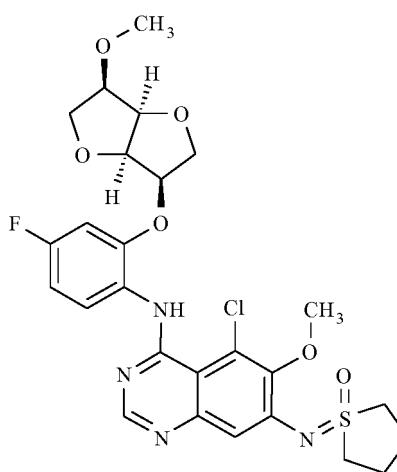
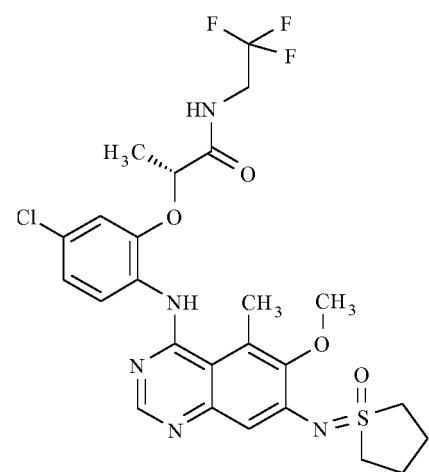
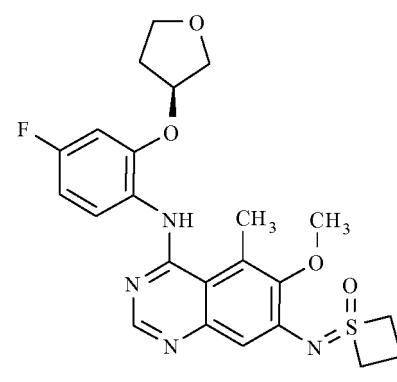
(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.48		I.1	IV. 52	487	0,75 min HPLC-V	BC1 1,5 h 100 °C
2.49		I.1	IV. 60	486,2	0,45 min HPLC-K	BC1 1,5 h 100 °C
2.50		I.1	IV. 52	461	0,71 min HPLC-V	BC1 1,5 h 100 °C
2.51		II.3	IV.2	473	0,99 min HPLC-M	BC3 5,75 h 80 °C

(continuación)

N.º	Estructura	I/II	VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.52			VI.1	-	570,3	0,53 min HPLC-K	BC3 2 h 80 °C
2.53			VI.3	-	570	0,97 min HPLC-M	BC8 2,75 h 80 °C
2.54		I.1		IV.2	513	0,87 min HPLC-V	BC1 1 h 80 °C

(continuación)

N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.55		I.2	IV. 31	579,1	0,76 min HPLC-V	BC1 1,5 h 80 °C
2.56		VI.2	-	586,2	0,82 min HPLC-V	BC3 4,5 h 80 °C
2.57		I.1	IV. 52	473	0,74 min HPLC-V	BC1 1,5 h 100 °C

(continuación)

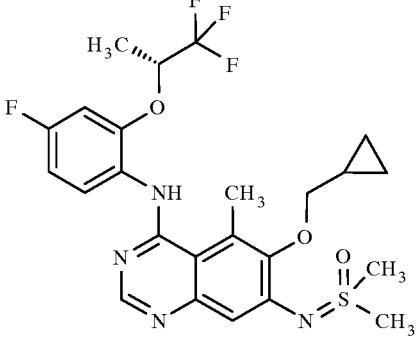
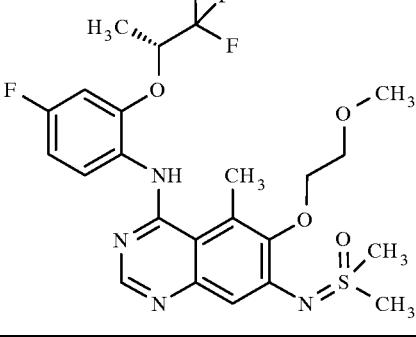
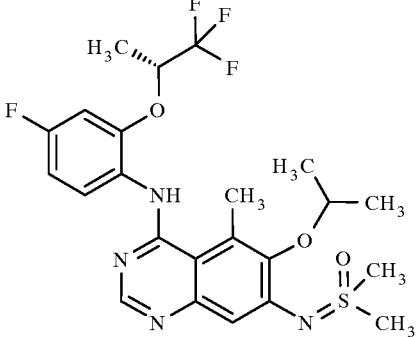
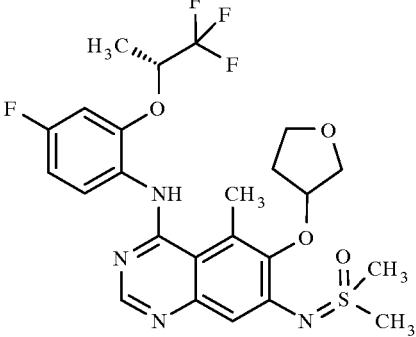
N.º	Estructura	I/II VI	IV	MS	TA	Comentario de Síntesis
2.58		II.1	IV. 51	501	0,93 min HPLC-M	BC3 2 h 80 °C
2.59		I.2	IV. 32	535	0,77 min HPLC-V	BC1 1,5 h 80 °C

Procedimiento general 4 (P4) para los ejemplos que se muestran en la tabla 3:

Una mezcla de 1 eq. del intermedio VII.1, 1,3 eq. del agente alquilante y 2,0 eq. de K_2CO_3 en DMF se agita a la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se filtra y se purifica por HPLC.

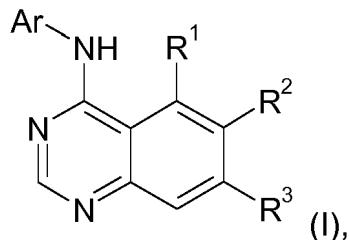
5 Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna N.º) mostrados en la tabla 3, los compuestos correspondientes (número de ejemplo dado en la columna SM) se transforman de acuerdo con P4. Los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z $M+H^+$) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

Tabla 3:

N.º	Estructura	VII	SM	MS	TA	Comentario de Síntesis
3.01		VII. 1	Bromometilciclopropano	527,1	0,92 min HPLC-V	TA durante la noche
3.02		VII. 1	1-Bromo-2-metoxietano	531	1,02 min HPLC-M	TA durante la noche
3.03		VII. 1	2-Bromopropano	515,1	0,91 min HPLC-V	TA durante la noche
3.04		VII. 1	Tetrahidrofuran-3-il tosilato	543	1,01 min HPLC-M	TA durante la noche, después 2,5 h 60 °C

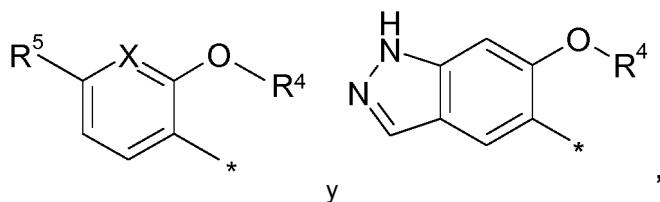
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 Ar se selecciona del grupo que consiste en:



en las que X es CH o N;

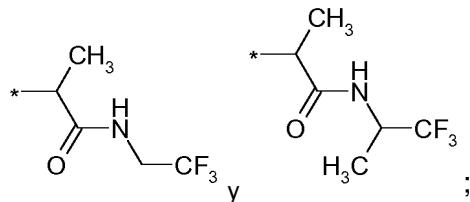
R5 es H, halógeno o CN; y

10 R4 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, heterociclico, -(CH2)1-3-C(=O)-NH-(alquilo C1-5) y -(CH2)1-3-C(=O)-N(CH3)-(alquilo C1-5);

en el que cada grupo alquilo o cicloalquilo de R4 está opcionalmente sustituido con uno o más F o un CN, OH o CF3;

en el que cada heterociclico está opcionalmente sustituido con uno o más F y/o un OH o -O- (alquilo C1-3); o

R4 se selecciona del grupo que consiste en



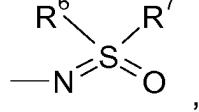
15

R1 es halógeno, alquilo C1-3 o -O-(alquilo C1-3);

R2 está seleccionado entre el grupo que consiste en OH, -O-(alquilo-C1-6), -O-(CH2)1-3-(cicloalquilo C3-7), -O-(CH2)1-3-O-(alquilo C1-3), -O-heterociclico y -O-(CH2)2-4-heterociclico;

20 en el que, en la definición de R2, cada heterociclico está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-3, y en el que un grupo CH2 de dicho grupo heterociclico de R2 puede reemplazarse con un grupo carbonilo;

R3 se selecciona del grupo que consiste en:



en la que R6 es alquilo C1-2;

R7 es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-7 o heterociclico,

25 en el que el grupo alquilo de R7 está opcionalmente sustituido con uno o más F o con un OH o -O- (alquilo C1-3), y

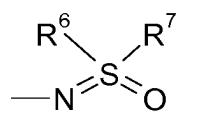
en el que el grupo heterociclico de R7 es tetrahidropiranilo; y

o en el que R6 y R7 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido en cualquier posición no adyacente al átomo de azufre

por uno o dos F, OH o -O-(alquilo C₁₋₃) o por uno o dos alquilo C₁₋₃ y que además del átomo de azufre puede contener un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O, S y NR^N, en el que R^N es H o alquilo C₁₋₃.

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

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona entre un grupo que consiste en:

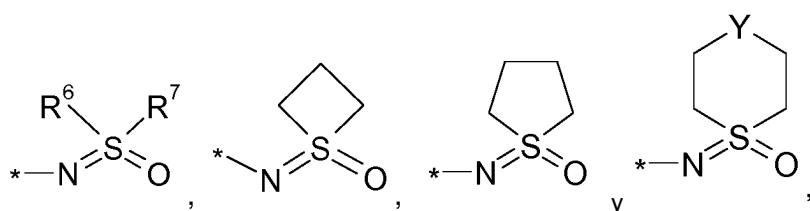


en la que R^6 es CH_3 :

10 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, ciclopropilo y tetrahidropiranilo, en el que el grupo alquilo de R⁷ está opcionalmente sustituido con un OH o -O-CH₃, y
o en el que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido en cualquier posición no adyacente al átomo de azufre por un OH o -O: CH₃ o por uno o dos CH₃ y que además del átomo de azufre pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado
15 del grupo que consiste en O y NH:

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^3 se selecciona entre un grupo que consiste en:



20 en las que R^6 es CH_3 ;
 R^7 es alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, $-CH_2-CH_2-OH$ o tetrahidropiranilo; y
 Y es CH_2 , $CH(OH)$, O o NH ;

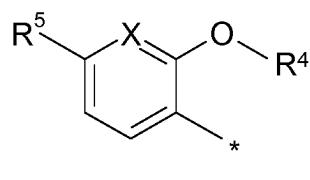
o una sal del mismo.

25 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es CH₃ o Cl; y R² está seleccionado entre el grupo que consiste en OH, -O-(alquilo-C₁₋₄), -O-CH₂-ciclopropilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, -O-tetrahidrofurano y -O-(CH₂)₂₋₃-heterociclo.

en el que cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y
en el que dicho grupo piperazinilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH_3 , y/o
en el que un grupo CH_2 de dicho grupo piperazinilo puede reemplazarse con un grupo carbonilo;

o una sal del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Ar es:

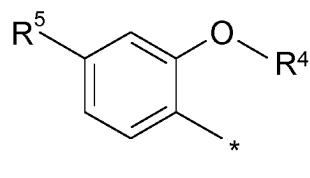


en la que X es CH o N;

35 R^5 es H, F o Cl; y

R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

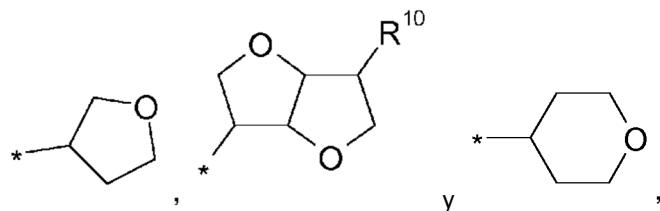
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que Ar es:



en el que R⁵ es F; y
 R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1,
 5 o una sal del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

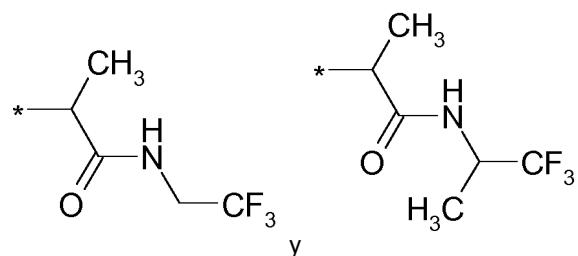
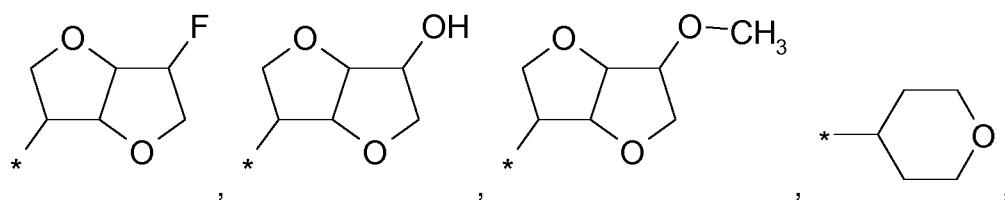
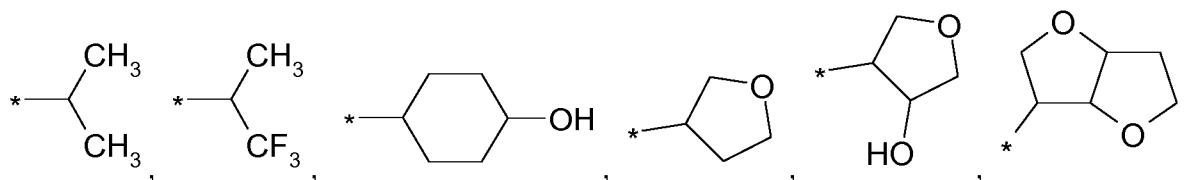
- 10 1) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres F,
 2) ciclohexilo opcionalmente sustituido con OH,
 3) un grupo heterocíclico seleccionado de:



en las que R¹⁰ es H, F, OH o -O-CH₃; y
 4) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄),
 en el que el grupo alquilo C₁₋₃ unido al átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno a tres F,

15 o una sal del mismo.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

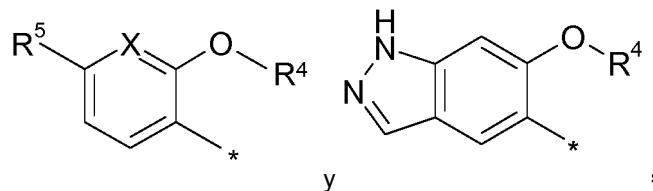


20

o una sal del mismo.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Ar se selecciona del grupo que consiste en:



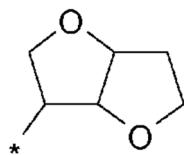
en las que X es CH o N;

R⁵ es H, halógeno o CN; y

5 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclico, -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₅) y -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-N(CH₃)-(alquilo C₁₋₅);

10 en el que cada grupo alquilo o cicloalquilo de R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más F o un CN, OH o CF₃;

10 en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo y



y está opcionalmente sustituido con F, OH o -O-(alquilo C₁₋₃);

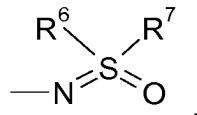
R¹ es CH₃ o Cl;

15 R² está seleccionado entre el grupo que consiste en OH, -O-(alquilo-C₁₋₄), -O-CH₂-ciclopropilo, -O-(CH₂)₁₋₃-O-CH₃, -O-tetrahidrofurano y -O-(CH₂)₂₋₃-heterociclico,

en el que cada heterociclico se selecciona entre un grupo que consiste en pirrolidinilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo CH₃, y en el que un grupo CH₂ del grupo heterociclico puede reemplazarse con un grupo carbonilo;

y

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en:



en la que R⁶ es CH₃;

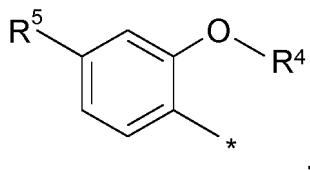
R⁷ es alquilo C₁₋₅, ciclopropilo o tetrahidropiranilo,

en el que el grupo alquilo de R⁷ está opcionalmente sustituido con un OH o -O-CH₃, y

25 o en la que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido en cualquier posición no adyacente al átomo de azufre por un OH o -O-CH₃ y que además el átomo de azufre puede contener un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en:

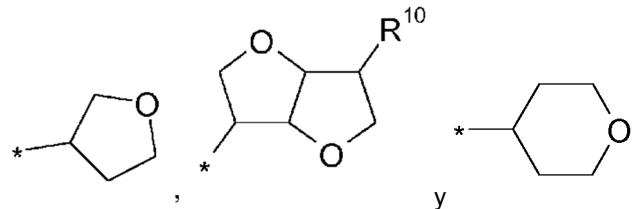


en la que R⁵ es F o Cl; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

35 1) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con de uno a tres F,

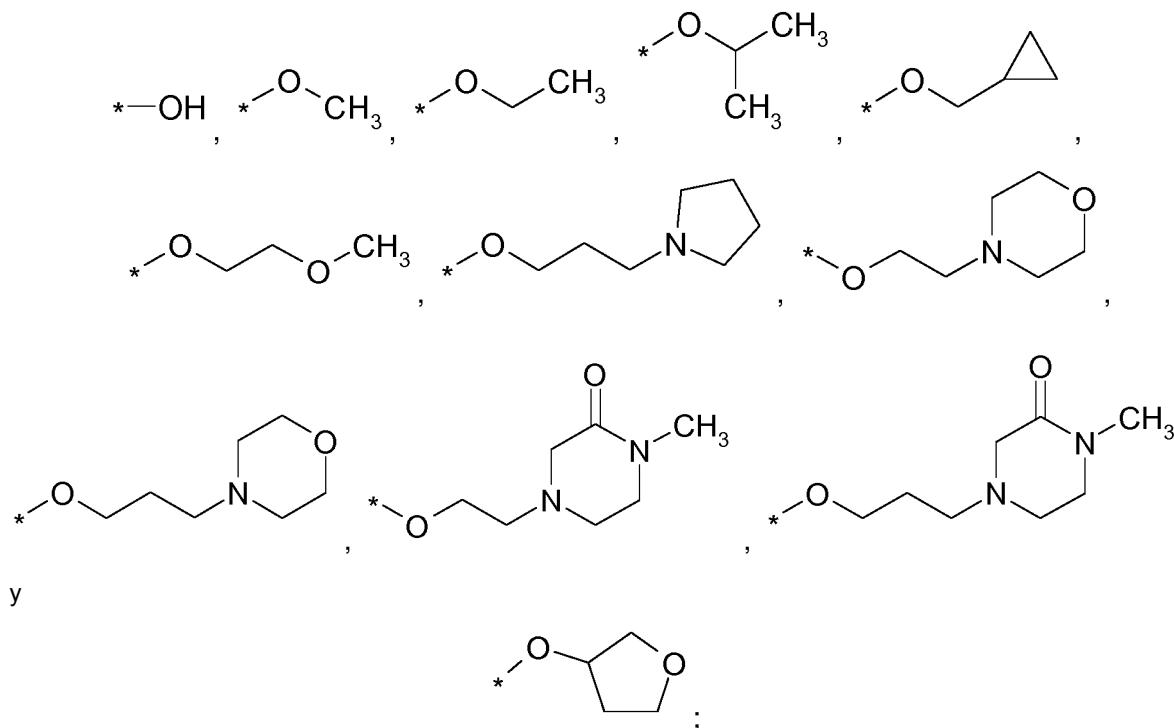
- 2) ciclohexilo opcionalmente sustituido con OH,
- 3) un grupo heterocíclico seleccionado de:



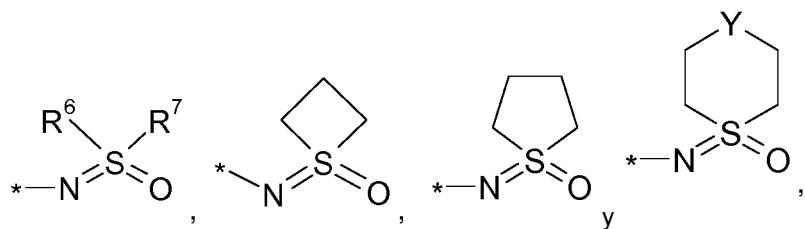
5 en las que R¹⁰ es H, F, OH o -O-CH₃; y
4) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄),
en las que el grupo alquilo C₁₋₃ unido al átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con de uno a tres F;

R^1 es CH_3 o Cl ;

R² se selecciona del grupo que consiste en:



15 \mathbb{R}^3 se selecciona del grupo que consiste en:

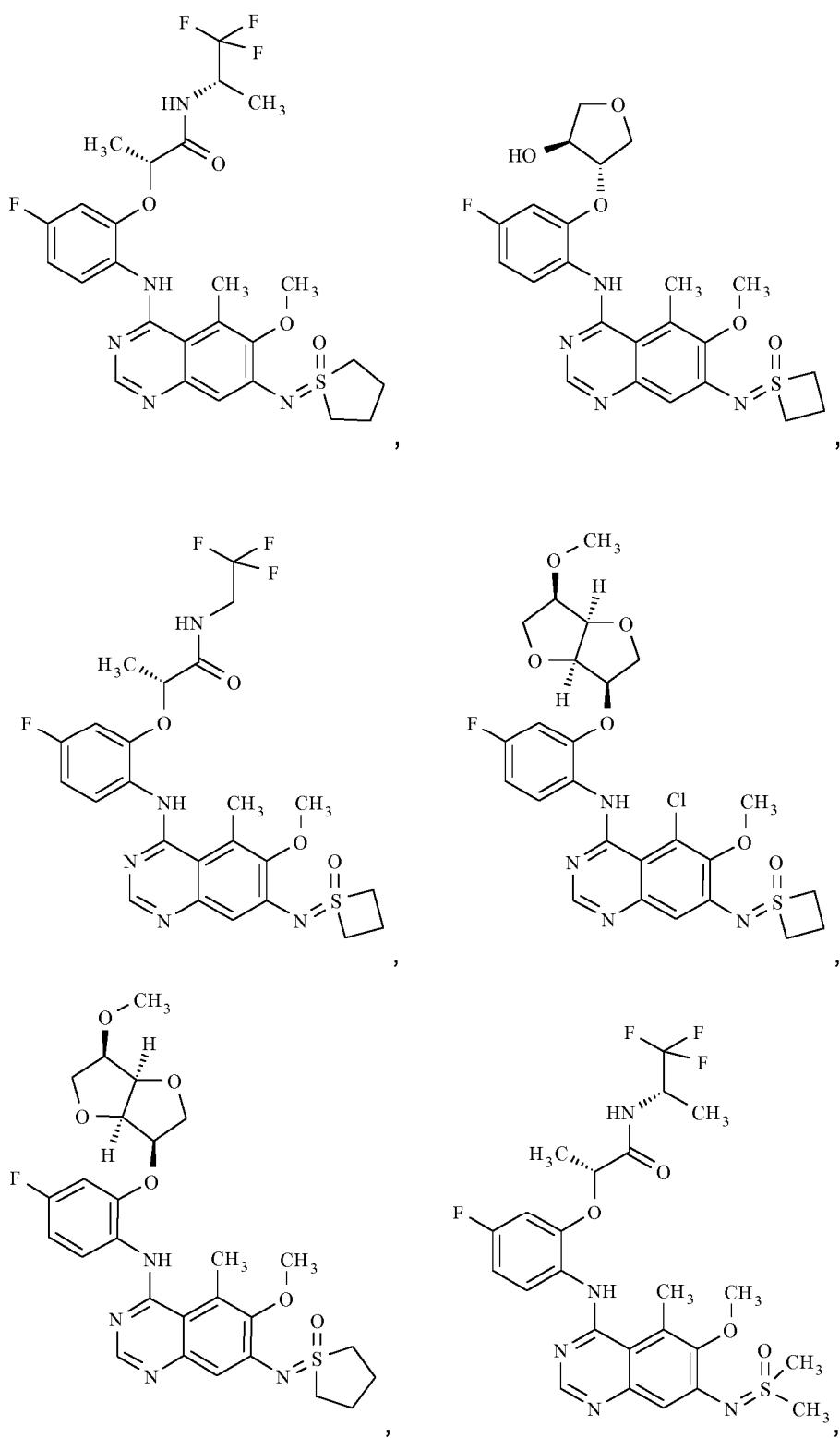


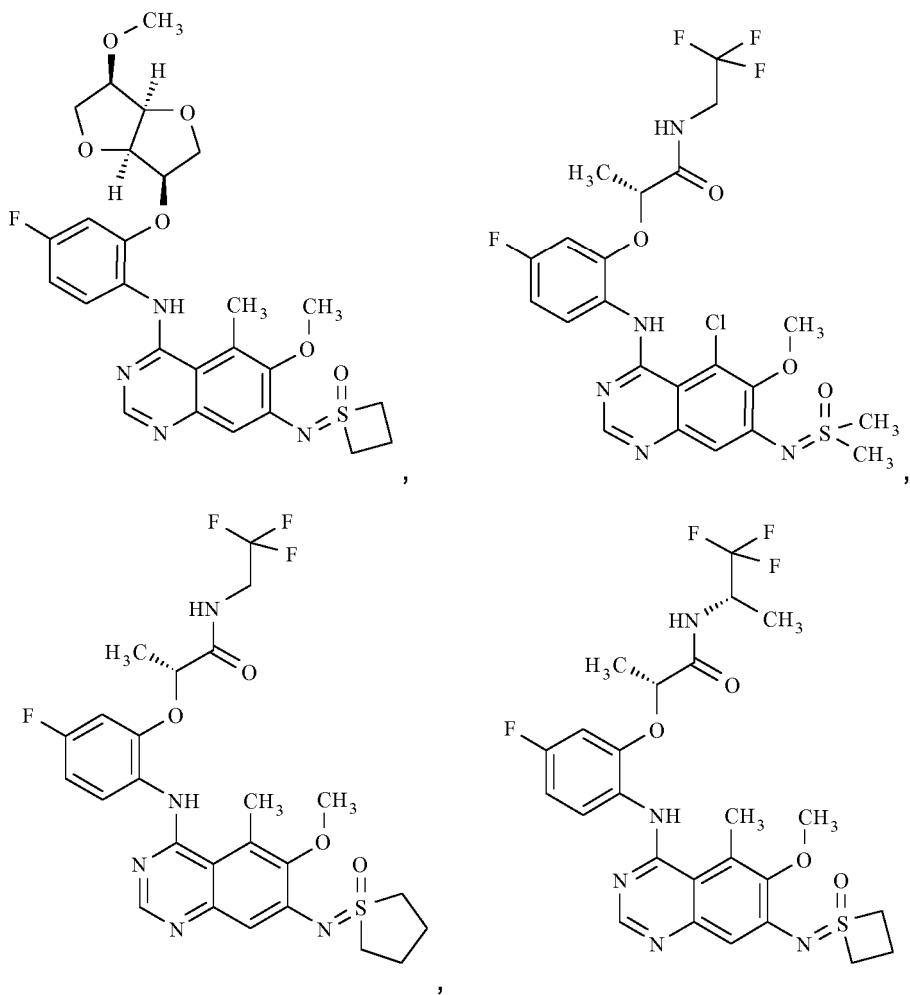
en la que R^6 es CH_3 ;

R₇ es alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, -CH₂-CH₂-OH o tetrahidropiranilo; y Y es CH₂, CH(OH), O o NH;

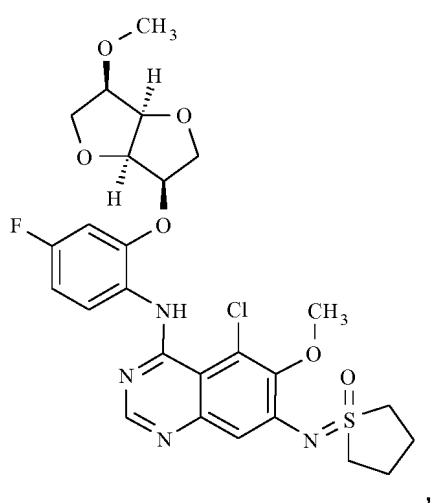
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:





y



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende además un agente terapéutico adicional.
- 5 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre un agente antidiabético, un agente reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de plaquetas, un agente antineoplásico o un agente antíobesidad.
- 10 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para la profilaxis y/o terapia de la diabetes, hiperlipidemia y obesidad, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus consecutivas complicaciones y trastornos asociados a los mismos.
- 15 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de prevenir o tratar enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y/o lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.
19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar la diabetes mellitus de tipo 2.
20. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que el uso comprende la administración conjunta o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.
21. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento útil para prevenir o tratar enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y/o lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.