

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 026**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 405/04	(2006.01)	
C07D 241/44	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 495/10	(2006.01)	
A61K 31/498	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2018 PCT/EP2018/072397**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2019 WO19038214**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2018 E 18753208 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023 EP 3672951**

54 Título: **Derivados de quinoxalina como antagonistas de receptores de adenosina**

30 Prioridad:

21.08.2017 EP 17187100

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TANZER, EVA-MARIA;
SCHIEMANN, KAI y
KLEIN, MARKUS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

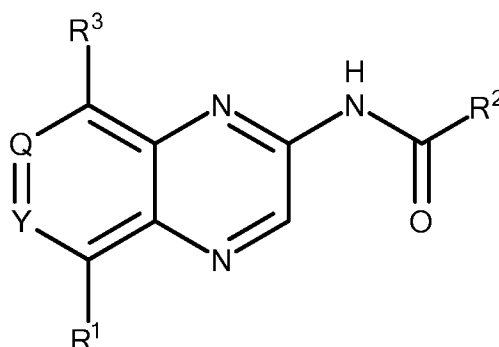
ES 2 964 026 T3

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

Derivados de quinoxalina como antagonistas de receptores de adenosina

La invención se refiere a derivados de quinoxalina de fórmula general I,



- 5 y el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos o infecciosos en mamíferos, especialmente en humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

- 10 La adenosina es un modulador ubicuo de numerosas actividades fisiológicas, especialmente dentro de los sistemas cardiovascular, nervioso e inmunológico. La adenosina está relacionada tanto estructural como metabólicamente con los nucleótidos bioactivos adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), adenosina monofosfato (AMP) y adenosina monofosfato cíclico (AMPC), el agente de metilación bioquímico S-adenosil-L-metionina (SAM) y, estructuralmente, con las coenzimas NAD, FAD y coenzima A y el ARN.

- 15 A través de los receptores de la superficie celular, la adenosina modula diversas funciones fisiológicas, incluidas la inducción de sedación, vasodilatación, supresión de la frecuencia y contractibilidad cardíacas, inhibición de la agregabilidad de las plaquetas, estimulación de la gluconeogénesis e inhibición de la lipólisis. Los estudios muestran que la adenosina es capaz de activar a las adenilato ciclasas, abrir los canales de potasio, reducir el flujo a través de los canales de calcio e inhibir o estimular el recambio de fosfoinosítidos a través de los mecanismos mediados por receptores (Muller C. E. y Stein B., *Current Pharmaceutical Design*, 2: 501, 1996; Muller C. E., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 7(5): 419, 1997).

- 20 Los receptores de adenosina pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han caracterizado farmacológica, estructural y funcionalmente cuatro subtipos principales de receptores de adenosina (Fredholm y cols., *Pharm. Rev.*, 46: 143-156, 1994) y se denominan A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. Aunque el mismo receptor de adenosina puede unirse a diferentes proteínas G, los receptores A₁ y A₃ de adenosina normalmente se unen a proteínas G inhibitoras denominadas G_i y G_o que inhiben a la adenilato ciclasa y regulan por disminución los niveles celulares de AMPC. Por el contrario, los receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina se unen a proteínas G estimuladoras denominadas G_s que activan a la adenilato ciclasa y aumentan los niveles intracelulares de AMPC (Linden J., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41: 775-87 2001).

- 30 Según la invención, los «ligandos selectivos de los receptores de adenosina» son sustancias que se unen de manera selectiva a uno o más subtipos de receptores de adenosina, bien mimetizando la acción de la adenosina (agonistas de la adenosina) o bien bloqueando dicha acción (antagonistas de la adenosina). Según su selectividad por el receptor, los ligandos selectivos de los receptores de adenosina pueden dividirse en diferentes categorías, por ejemplo, ligandos que se unen selectivamente a los receptores A₁ o A₂ y, en este último caso también, por ejemplo, aquellos que se unen selectivamente a los receptores A_{2A} o A_{2B}. También existen ligandos de los receptores de adenosina que se unen selectivamente a la mayoría de los subtipos de receptores de adenosina, por ejemplo, ligandos que se unen de forma selectiva a los receptores A₁ y A₂, pero no a los receptores A₃. La selectividad por receptor mencionada anteriormente puede determinarse mediante el efecto de las sustancias sobre las líneas celulares que, tras la transfección estable con el correspondiente ADNc, expresan los subtipos de receptores en cuestión (Olah, M. E. y cols., *J. Biol. Chem.*, 267: 10764-10770, 1992). El efecto de las sustancias sobre estas líneas celulares puede controlarse mediante la medición bioquímica del AMPC mensajero intracelular (Klotz, K. N. y cols., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357: 1-9, 1998).

Es sabido que el sistema de receptores A₁ incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales iónicos tanto de potasio como de calcio. El subtipo A₃, además de su asociación con la adenilato ciclasa, también estimula a la fosfolipasa C, por lo que activa los canales iónicos de calcio.

5 Se ha clonado el receptor A₁ (326-328 aminoácidos) de varias especies (cánidos, humano, rata, perro, pollo, bovino, cobaya) con una identidad de secuencia del 90-95 % entre las especies de mamíferos. El receptor A_{2A} (409-412 aminoácidos) se ha clonado a partir de cánidos, rata, humano, cobaya y ratón. El receptor A_{2B} (332 aminoácidos) se ha clonado a partir de humano y ratón, encontrándose una homología del 45 % entre el receptor A_{2B} humano y los receptores A₁ y A_{2A} también humanos. El receptor A₃ (317-320 aminoácidos) se ha clonado a partir de humano, rata, perro, conejo y oveja.

10 Se ha sugerido que los subtipos de receptores A₁ y A_{2A} tienen funciones complementarias en la regulación del aporte de energía de la adenosina. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, difunde desde la célula y actúa a nivel local activando los receptores de adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A₁ y A₃) o aumentar el aporte de oxígeno (A_{2A}) reestableciendo de este modo el equilibrio de aporte/demanda de energía. Las acciones de ambos subtipos son aumentar la cantidad de oxígeno disponible para los tejidos y proteger las células frente al daño causado por un desequilibrio de oxígeno a corto plazo. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena es prevenir los daños durante traumatismos como la hipoxia, isquemia, hipotensión y actividad epiléptica. Adicionalmente, es sabido que la unión de agonistas de los receptores de adenosina a los mastocitos que expresan receptores A₃ en rata tiene como resultado un aumento de las concentraciones de inositol trifosfato y calcio intracelular, lo que potencia la secreción inducida por antígeno de mediadores inflamatorios. Por tanto, los receptores A₃ participan mediando en las crisis asmáticas y en otras respuestas alérgicas.

Estos receptores de adenosina están codificados por genes característicos y se clasifican según su afinidad por los análogos de adenosina y antagonistas metilxantina (Klinger y cols., *Cell Signal.*, 14 (2): 99-108, 2002).

25 Con respecto a la función de la adenosina sobre el sistema nervioso, las primeras observaciones se realizaron sobre los efectos de la cafeína, la más utilizada de todas las drogas psicoactivas. En realidad, la cafeína es un conocido antagonista de los receptores de adenosina que puede mejorar el estado de conciencia y las habilidades de aprendizaje de los mamíferos. La ruta de los receptores A_{2A} de adenosina es responsable de estos efectos (Fredholm y cols., *Pharmacol. Rev.*, 51 (1): 83-133, 1999; Huang y cols., *Nat Neurosci.*, 8 (7): 858-9, 2005) y los efectos de la cafeína sobre la ruta de señalización de los receptores A_{2A} de adenosina alentaron a la investigación de antagonistas de A_{2A} potentes y altamente específicos.

30 En mamíferos, los receptores A_{2A} de adenosina tienen una distribución limitada en el cerebro y se encuentran en el cuerpo estriado, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens (Dixon y cols., *Br. J. Pharmacol.*, 118 (6): 1461-8, 1996). Pueden observarse niveles de expresión elevados e intermedios en células inmunes, corazón, pulmón y vasos sanguíneos. En el sistema periférico, parece que G₃ es la principal proteína G asociada con el receptor A_{2A} de adenosina, aunque se ha demostrado que los receptores A_{2A} de adenosina del cuerpo estriado median sus efectos a través de la activación de una proteína G denominada G_{oif} (Kull y cols. *Pharmacol.*, 58 (4): 772-7, 2000), que es similar a G₃ y también se une a la adenilato ciclasa.

40 Hasta la fecha, los estudios realizados en ratones genéticamente modificados y los análisis farmacológicos sugieren que el receptor A_{2A} representa una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de los trastornos y enfermedades del sistema nervioso central (SNC) como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (THDA), el ictus (lesión cerebral isquémica) y la enfermedad de Alzheimer (Fredholm y cols., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45: 385-412, 2005; Higgins y cols., *Behav. Brain Res.* 185: 32-42, 2007; Dall'igna y cols., *Exp. Neurol.*, 203 (1): 241-5, 2007; Arendash y cols., *Neuroscience*, 142 (4): 941-52, 2006; Trends in Neurosci., 29 (11), 647-654, 2006; Expert Opinion Ther. Patents, 17, 979-991, 2007; *Exp. Neurol.*, 184 (1), 285-284, 2003; *Prog. Brain Res.*, 183, 183-208, 2010; *J. Alzheimer Dis.*, supl. 1, 117-126, 2010; *J. Neurosci.*, 29 (47), 14741-14751, 2009; *Neuroscience*, 166 (2), 590-603, 2010; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 330 (1), 294-303, 2009; *Frontiers Biosci.*, 13, 2614-2632, 2008), así como en diversas psicosis de origen orgánico (Weiss y cols., *Neurology*, 61 (11 supl. 6): 88-93, 2003).

50 El uso de ratones *knockout* para receptores A_{2A} de adenosina ha demostrado que la inactivación de este tipo de receptores de adenosina protege frente a la muerte de células neuronales inducida por isquemia (Chen y cols., *J. Neurosci.*, 19 (21): 9192-200, 1999 y Monopoli y cols., *Neuroreport*, 9 (17): 3955-9, 1998) y por la toxina mitocondrial 3-NP (Blum y cols., *J. Neurosci.*, 23 (12): 5361-9, 2003). Estos resultados proporcionaron la base para el tratamiento de las isquemias y la enfermedad de Huntington con antagonistas de los receptores A_{2A} de adenosina. El bloqueo de los receptores A_{2A} de adenosina también tiene un efecto antidepressivo (El Yacoubi y cols., *Neuropharmacology*, 40 (3): 424-32, 2001). Finalmente, este bloqueo previene la disfunción de la memoria (Cunha y cols., *Exp. Neurol.*, 210 (2): 776-81, 2008; Takahashi y cols., *Front. Biosci.*, 13: 2614-32, 2008) y esta podría ser una vía terapéutica prometedora para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Para revisiones relacionadas con los receptores A_{2A} de adenosina véase, por ejemplo, Moreau y cols. (*Brain Res. Reviews* 31: 65-82, 1999) y Svenningsson y cols. (*Progress in Neurobiology* 59: 355-396, 1999).

Hasta la fecha, varios antagonistas de los receptores A_{2A} de adenosina han mostrado un potencial prometedor para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Como ejemplo, en EE. UU. se realizó un ensayo clínico en fase III con KW-6002 (istradefilina) después de que los estudios demostraran su eficacia para el alivio de los síntomas de la enfermedad (Bara-Himenez y cols., *Neurology*, 61 (3): 293-6, 2003 y Hauser y cols., *Neurology*, 61 (3): 297-303, 2003). SCH420814 (preladenant), que se está estudiando en un ensayo clínico en fase II en EE. UU., produce una mejora de la función motora en modelos animales de enfermedad de Parkinson (Neustadt y cols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (5): 1376-80, 2001), así como en pacientes humanos (Hunter J. C., póster Boston 2006 - <http://www.a2apd.org/Speaker/abstracts/Hunter.pdf>).

Además de la apreciada utilidad de los antagonistas de los receptores A_{2A} para tratar enfermedades neurodegenerativas, esos compuestos se han considerado para indicaciones sintomáticas complementarias. Estas se basan en la evidencia de que la activación de los receptores A_{2A} puede contribuir a la fisiopatología de una amplia gama de trastornos y disfunciones neuropsiquiátricas como depresión, somnolencia diurna excesiva, síndrome de piernas inquietas, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y fatiga cognitiva (*Neurology*, 61 (supl. 6), 82-87, 2003; *Behav. Pharmacol.*, 20 (2), 134-145, 2009; *CNS Drug Discov.*, 2 (1), 1-21, 2007).

Algunos autores sugieren la aplicación de antagonistas de A_{2A} para el tratamiento de la diabetes (documentos WO1999035147 y WO2001002400). Otros estudios sugieren la implicación de los receptores A_{2A} de adenosina en la curación de heridas o en la fibrilación auricular (*Am. J. Path.*, 6, 1774-1778, 2007; *Arthritis & Rheumatism*, 54 (8), 2632-2642, 2006).

Algunos de los antagonistas potentes de los receptores A_{2A} de adenosina descubiertos en el pasado por las compañías farmacéuticas se han llevado a ensayos clínicos, mostrando resultados positivos y demostraron el potencial de esta clase de compuestos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson, Huntington o Alzheimer, así como de otras enfermedades relacionadas con el SNC, como depresión, síndrome de piernas inquietas y trastornos del sueño y ansiedad (*Clin. Neuropharmacol.*, 33, 55-60, 2010; *J. Neurosci.*, 30 (48), 2010, 16284-16292; *Parkinson Relat. Disord.*, 16 (6), 423-426, 2010; *Expert Opinion Ther. Patents*, 20(8), 987-1005, 2010; *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 13 (4), 466-480, 2010 y las referencias incluidas en el mismo; *Mov. Disorders*, 25 (2), S305, 2010).

Entre los inhibidores conocidos de A_{2A} se encuentran istradefilina (KW-6002), preladenant (SCH420814), SCH58261, CGS15943, tozadenant, vipadenant (V-2006), V-81444 (CPI-444), HTL-1071, PBF-509, Medi-9447, PNQ-370, ZM-241385, ASO-5854, ST-1535, ST-4206, DT1133 y DT-0926 que, en la mayoría de los casos, se han desarrollado para la enfermedad de Parkinson.

Se han clonado los receptores A_{2B} de adenosina del hipotálamo de rata (Rivkees y Reppert, 1992), hipocampo humano (Pierce y cols., 1992) y mastocitos de ratón (Marquardt y cols., 1994), empleando técnicas convencionales de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores oligonucleotídicos degenerados diseñados para reconocer regiones conservadas de la mayoría de los receptores acoplados a proteína G. Los receptores A_{2B} humanos comparten una homología de secuencia de aminoácidos del 86 al 87 % con los receptores A_{2B} de rata y ratón (Rivkees y Reppert, 1992; Pierce y cols., 1992; Marquardt y cols., 1994) y del 45 % con los receptores A₁ y A_{2A} humanos. Como era de esperar entre especies estrechamente relacionadas, los receptores A_{2B} de rata y ratón comparten una homología de secuencia de aminoácidos del 96 %. Por comparación, la identidad global de aminoácidos entre los receptores A₁ de distintas especies es del 87 % (Palmer y Stiles, 1995). Los receptores A_{2A} comparten el 90 % de homología de secuencia entre especies (Ongini y Fredholm, 1996), encontrándose el mayor número de diferencias en el segundo lazo extracelular y en el dominio C-terminal largo (Palmer y Stiles, 1995). El grado más bajo (72 %) de identidad entre especies se observa en las secuencias de los receptores A₃ (Palmer y Stiles, 1995).

El análogo de adenosina NECA sigue siendo el agonista de A_{2B} más potente (Bruns, 1981; Feoktistov y Biaggioni, 1993, 1997; Brackett y Daly, 1994), con una concentración que produce un efecto la mitad del máximo (EC₅₀) para la estimulación de la adenilato ciclasa de aproximadamente 2 μM. No obstante, no muestra selectividad y activa a otros receptores de adenosina incluso con mayor afinidad, con una EC₅₀ en el rango nanomolar bajo (A₁ y A_{2A}) o nanomolar alto (A₃). Por tanto, la caracterización de los receptores A_{2B} a menudo se basa en la falta de eficacia de los compuestos que son agonistas potentes y selectivos de otros tipos de receptores. Los receptores A_{2B} se han caracterizado mediante un método de exclusión, es decir, por la falta de eficacia de agonistas específicos para otros receptores. El agonista selectivo de A_{2A} CGS-21680 (Webb y cols., 1992), por ejemplo, ha resultado útil para diferenciar entre los receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina (Hide y cols., 1992; Chern y cols., 1993; Feoktistov y Biaggioni, 1995; van der Ploeg y cols., 1996). Ambos receptores se acoplan positivamente a la adenilato ciclasa y se activan mediante el agonista no selectivo NECA. CGS-21680 es prácticamente ineficaz sobre los receptores A_{2B} aunque es tan potente como NECA en la activación de los receptores A_{2A}, con una EC₅₀ en el intervalo nanomolar bajo para ambos agonistas (Jarvis y cols., 1989; Nakane y Chiba, 1990; Webb y cols., 1992; Hide y cols., 1992; Feoktistov y Biaggioni, 1993; Alexander y cols., 1996). Los receptores A_{2B} también tienen una afinidad muy baja por el agonista selectivo de A₁ R-PIA (Feoktistov y

Biaggioni, 1993; Brackett y Daly, 1994), así como por el agonista selectivo de A_3 N^6 -(3-yodobencil)-N-metil-5'-carbamoyladenosa (IB-MECA) (Feoktistov y Biaggioni, 1997). El perfil de agonistas NECA > R-PIA = IB-MECA > CGS-21680 se determinó en células de eritroleucemia humana (HEL) para la acumulación de AMPc mediada por A_{2B} . La diferencia entre la EC_{50} para NECA y el resto de los agonistas es de aproximadamente 2 órdenes de magnitud. Por tanto, las respuestas mostradas por NECA a concentraciones en el rango micromolar bajo (1-10 μ M), pero no por R-PIA, IB-MECA o CGS-21680, son características de los receptores A_{2B} .

Mientras que los receptores A_{2B} tienen, en general, una afinidad más baja por los agonistas en comparación con otros subtipos de receptores, esto no se cumple para los antagonistas. La relación entre estructura y actividad de los antagonistas de adenosina sobre los receptores A_{2B} no se ha caracterizado por completo, aunque al menos algunas xantinas son antagonistas tan potentes o más de los subtipos de receptores A_{2B} que de otros subtipos. En especial, DPSPX (1,3-dipropil-8-sulfopenilxantina), DPCPX (1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina), DPX (1,3 dietilfenilxantina), el fármaco antiasmático enprofilina (3-n-propilxantina) y el compuesto no xantina 2,4-dioxobenzopteridina (aloxazina) tienen afinidades en el rango nM medio a alto.

Otros inhibidores de A_{2B} conocidos son ATL801, PSB-605, PSB-1115, ISAM-140, GS6201, MRS1706 y MRS1754.

En este documento se describe que los receptores de adenosina tienen una función no superflua en la regulación por disminución de la inflamación *in vivo* actuando como «PARADA» fisiológica (mecanismo de terminación) que puede limitar la respuesta inmunitaria y, por tanto, proteger a los tejidos normales de un daño inmune excesivo durante la patogénesis de diferentes enfermedades.

Los antagonistas de los receptores A_{2A} proporcionan un aumento a largo plazo de las respuestas inmunitarias reduciendo la tolerancia mediada por linfocitos T a los estímulos antigénicos, aumentando la inducción de linfocitos T de memoria y la eficacia de la administración de anticuerpos pasivos para el tratamiento del cáncer y las enfermedades infecciosas mientras que los agonistas de los receptores A_{2A} proporcionan reducción a largo plazo de las respuestas inmunitarias potenciando la tolerancia mediada por linfocitos T a los estímulos antigénicos, en especial reduciendo el uso de fármacos inmunosupresores en determinadas afecciones.

La modulación inmunitaria es un aspecto crítico del tratamiento de varias enfermedades y trastornos. En particular, los linfocitos T presentan una función vital en la lucha contra las infecciones y tienen la capacidad de reconocer y destruir las células cancerosas. La mejora de las respuestas mediadas por linfocitos T es un componente clave para potenciar las respuestas a fármacos. No obstante, es fundamental en la modulación inmunitaria que cualquier mejora de una respuesta inmunitaria esté equilibrada con la necesidad de prevenir la autoinmunidad, así como la inflamación crónica. La inflamación crónica y el autorreconocimiento mediante linfocitos T es la causa principal de la patogénesis de trastornos sistémicos, como artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico. Adicionalmente, es necesaria una inmunosupresión prolongada para prevenir el rechazo de órganos e injertos trasplantados.

La inmunosupresión inducida por tumor es un obstáculo importante para la eficacia de los tratamientos antineoplásicos actuales. Debido a su notable eficacia clínica frente a una gama más amplia de cánceres, los éxitos recientes con inhibidores del bloqueo de los puntos de control inmunitario, como anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PDL1, están revolucionando los tratamientos antineoplásicos.

La adenosina es una de las nuevas dianas inmunosupresoras prometedoras que se han descubierto en estudios preclínicos. Este metabolito es producido por la ectoenzima CD73 expresada en las células supresoras del huésped y en las células tumorales. El aumento de la expresión de CD73 se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con diferentes cánceres, como el cáncer colorrectal (Liu y cols., J. Surgical Oncol., 2012), cáncer gástrico (Lu y cols., World J. Gastroenterol., 2013) y cáncer de vesícula (Xiong y cols., Cell and Tissue Res., 2014). Los estudios preclínicos han demostrado que los efectos protumorales de CD73 pueden estar dirigidos (al menos en parte) por la inmunosupresión mediada por adenosina. Como se ha descrito anteriormente, la adenosina se une a cuatro receptores conocidos A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 , y la activación de los receptores A_{2A} y A_{2B} suprime las funciones efectoras de muchas células inmunes, es decir, los receptores A_{2A} y A_{2B} inducen una acumulación dependiente de adenilato ciclasa de AMPc que lleva a la inmunosupresión. Puesto que el uso de antagonistas de A_1 y A_3 podría contrarrestar el efecto deseado y los agonistas de A_1 and A_3 sirven como posibles fármacos cardioprotectores, es necesario conseguir una selectividad hacia A_1 y A_3 (Antonioli y cols., Nat. Rev. Cancer, 2013, Thiel y cols., Microbes and Infection, 2003). En el microambiente tumoral, se ha demostrado que la activación de ambos receptores A_{2A} y A_{2B} suprime la inmunidad antitumoral y aumenta la diseminación de los tumores CD73. Además, el bloqueo de A_{2A} o A_{2B} con moléculas pequeñas antagonistas puede reducir las metástasis tumorales. Se ha encontrado que el bloqueo de los receptores A_{2A} puede superar a los mecanismos de escape tumoral que incluyen tanto la anergia como la inducción de linfocitos T reguladores causada por las células tumorales, y causar susceptibilidad tumoral prolongada al tratamiento. Ohta y cols. mostraron el rechazo de aproximadamente el 60 % de los tumores de tipo melanoma CL8-1 establecidos en ratones deficiente en el receptor A_{2A} en comparación con la ausencia de rechazo en ratones normales (Ohta, y cols.; PNAS 103 (35): 13132-7, 2006). En consonancia, los investigadores también mostraron una mejora en la inhibición del crecimiento tumoral, destrucción de las metástasis y prevención de la neovascularización por linfocitos T antitumorales tras el tratamiento con un antagonista de los receptores A_{2A} .

Se ha demostrado que los tumores escapan a la destrucción inmunitaria impidiendo la activación de los linfocitos T mediante la inhibición de los factores coestimuladores en las familias B7-CD28 y TNF, así como atrayendo a linfocitos T reguladores, que inhiben las respuestas de linfocitos T antitumorales (Wang, *Cancer. Semin. Cancer. Biol.* 16: 73-79, 2006; Greenwald, y cols., *Ann. Rev. Immunol.* 23: 515-48, 2005; Watts, *Ann. Rev. Immunol.* 23: 23-68, 2005; Sadum y cols., *Clin. Cane. Res.* 13 (13): 4016-4025, 2007). Debido a que la expresión de los receptores A_{2A} aumenta en los linfocitos tras su activación, los tratamientos que liberan respuestas efectoras de los linfocitos, como anti-CTLA-4 y anti-PD-1, pueden aumentar también los efectos de la inmunosupresión mediada por A_{2A}. El bloqueo de los puntos de control inmunitario en combinación con antagonistas de A_{2A} o dobles de A_{2A/2B} aumenta la magnitud de las respuestas inmunitarias a los tumores y las metástasis. Por consiguiente, la combinación de inhibición de A_{2A} con un tratamiento anti-PD1 potencia la producción de IFN- γ por los linfocitos T en un cocultivo con células tumorales MC38, mejora la supervivencia de los ratones en un modelo de tumor mamario 4T1 y disminuye el crecimiento tumoral en tumores AT-3ova^{dim} CD73⁺ (Beavis y cols., *Cancer Immunol. Res.*, 2015; Mittal y cols., *Cancer Res.*, 2014).

Adicionalmente, los estudios preclínicos demostraron que la inhibición de A_{2B} induce una disminución del crecimiento tumoral y una prolongación de la supervivencia de los ratones en modelos de carcinoma pulmonar de Lewis, carcinoma de vejiga MB49 y ortotópico de carcinoma mamario 4T1 (Ryzhov y cols., 2009, Cekic y cols., 2012) y la combinación de inhibición de A_{2B} con tratamiento anti-PD-1 reduce las metástasis pulmonares de tumores melanoma B16-F10 y mejora la supervivencia de los ratones en el modelo de tumor mamario 4T1.

En el documento WO 03/050241 se describen los métodos para aumentar la respuesta inmunitaria a un antígeno, aumentando la eficacia de las vacunas o la respuesta inmunitaria frente a un antígeno tumoral o la destrucción del tumor mediada por células inmunes administrando un agente que inhibe la adenosina extracelular o sus receptores.

En los documentos WO 2004/089942, WO 2005/000842 y WO 2006/008041 se describen derivados de benzotiazol, incluido el tozadenant, como inhibidores de A_{2A} para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En los documentos WO 2004/092171 y WO 2005/028484 se describen derivados de tiazolopiridina y pirazolopirimidina similares también como inhibidores de A_{2A} para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. No obstante, estos compuestos no muestran una actividad inhibitoria de A_{2B} significativa y solo muestran buenas propiedades farmacocinéticas en la rata, el modelo animal para la enfermedad de Parkinson, pero no en el ratón, el modelo animal para el cáncer. Adicionalmente, no se demuestra que los compuestos sean capaces de prevenir la inmunosupresión y, por tanto, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.

Por tanto, sigue existiendo una necesidad de tratamientos que proporcionen un aumento prolongado de las respuestas inmunes a antígenos específicos, especialmente para el tratamiento y prevención de enfermedades hiperproliferativas e infecciosas y, de este modo, el objeto de la presente invención ha sido proporcionar métodos de tratamiento que permitan protocolos de tratamiento simplificados y potenciar las respuestas inmunitarias frente a determinados antígenos. Un objeto específico de la invención era proporcionar métodos mejorados de prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos en un huésped, especialmente proporcionar antagonistas de A_{2A} o dobles de A_{2A/2B} para el tratamiento y prevención de estas enfermedades.

Resumen de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los derivados de quinoxalina según la invención son inhibidores altamente eficaces de los receptores A_{2A} de adenosina o ambos receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina y, al mismo tiempo, tienen una alta selectividad sobre los receptores A₁ y A₃ de adenosina y, por tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades y trastornos hiperproliferativos como el cáncer y enfermedades y trastornos infecciosos.

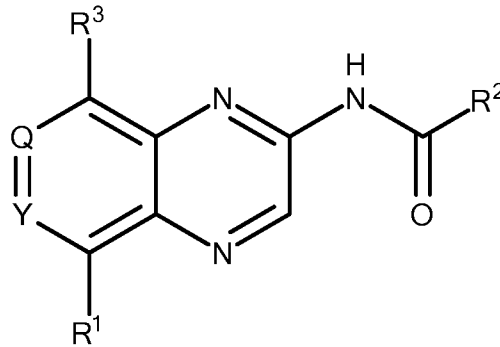
En particular, a diferencia del antagonista conocido de los receptores A_{2A} de adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente una actividad doble sobre A_{2A/A2B} que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente o los compuestos de la presente invención muestran al menos una actividad inhibitoria alta de A_{2A} junto con otras ventajas sorprendentes que se describen en este documento que presentan una alta eficacia en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

Adicionalmente, en comparación con el antagonista de los receptores A_{2A} de adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención sorprendentemente muestran mejores propiedades farmacocinéticas en ratones como modelo animal significativo para el cáncer, lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente.

Asimismo, según se ha discutido anteriormente, la adenosina en el microambiente tumoral puede inhibir la actividad de los linfocitos T mediante la señalización a través de los receptores A_{2A} y suprimir la secreción de citoquinas por dichos linfocitos T. Los agonistas específicos de A_{2A} como CGS-21680, al igual que la adenosina, inhiben la secreción *in vitro* e *in vivo* de citoquinas por parte de linfocitos T. Por el contrario, los posibles antagonistas de A_{2A} o los antagonistas dobles

de A_{2A}/A_{2B} pueden rescatar a los linfocitos T de esta inhibición. Al contrario que el antagonista conocido de los receptores A_{2A} de adenosina tozadenant, los compuestos de la presente invención han mostrado ser capaces de rescatar a los linfocitos T de la inhibición e impedir la supresión de la secreción de citoquinas inducida por adenosina o agonistas específicos de A_{2A} como CGS-2168, lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos según se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de las metástasis y la prevención de la neovascularización.

La invención se refiere a derivados de quinoxalina de fórmula general I,

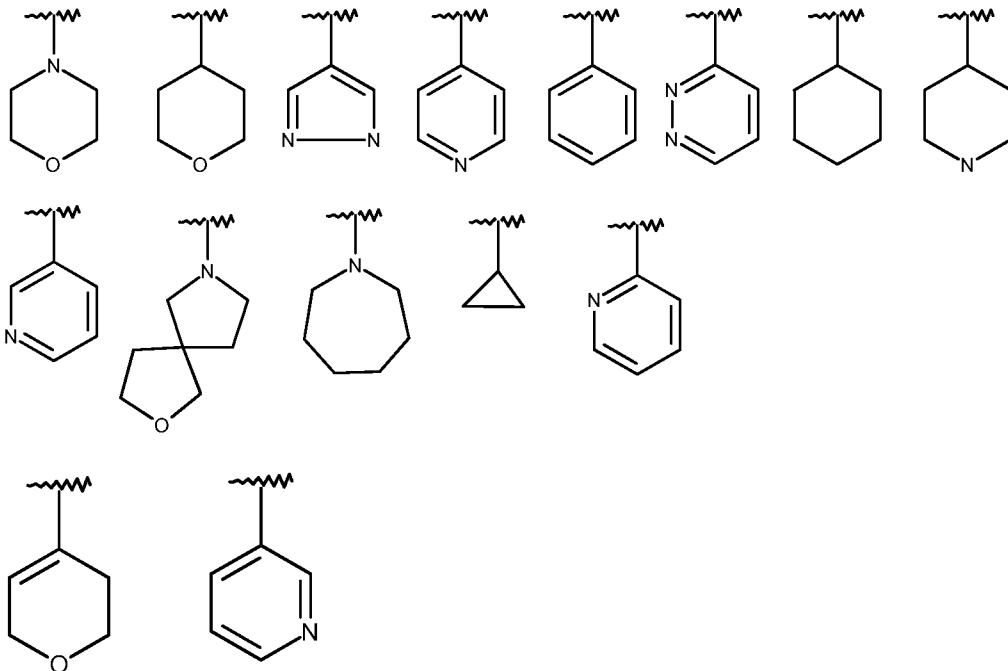


10 donde

Q es CH o N

Y es CH

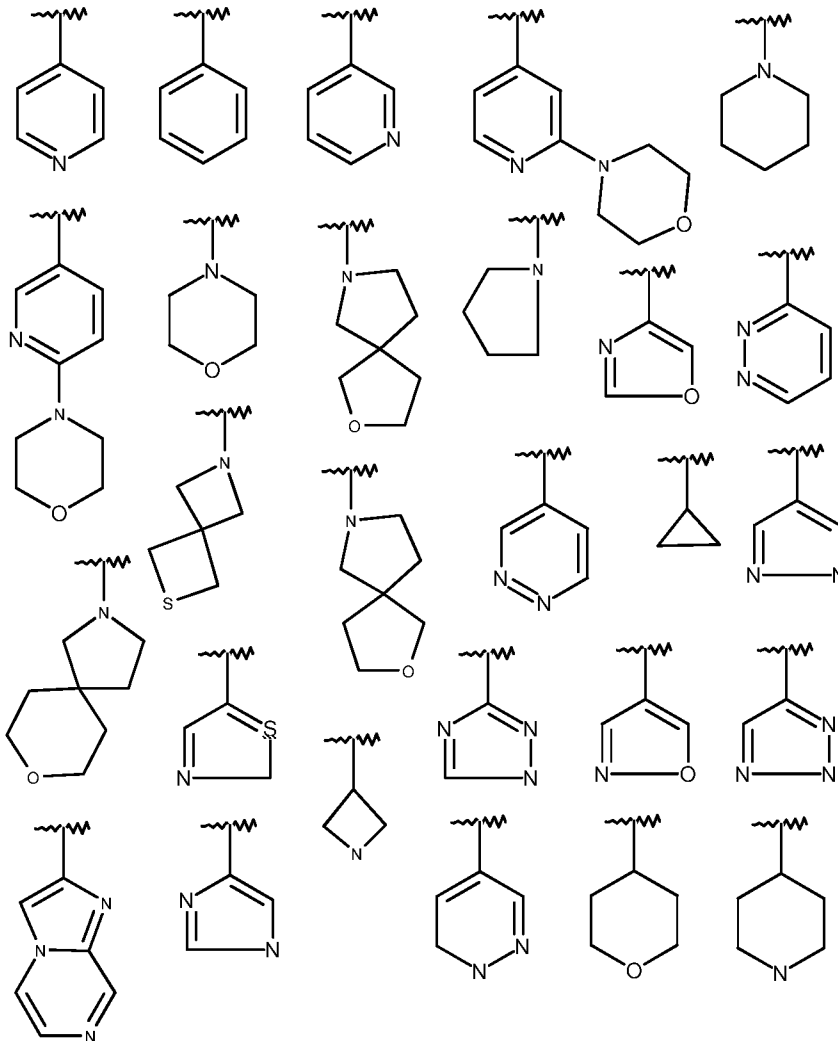
15 R^1 es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por R^4 y en el que 1 a 4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, grupos -C≡C- y/o grupos -CH=CH-, y/o, además, 1 a 10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o una de las siguientes estructuras:



20

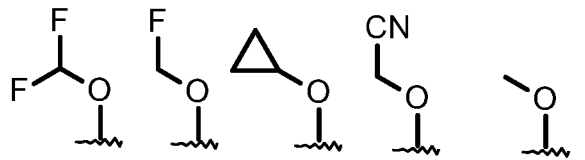
que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R^4 ,

R² es una de las siguientes estructuras:



que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R⁵,

R³ es una de las siguientes estructuras:



5

R⁴ es H, R⁵, =S, =NR⁵, =O, OH, COOH, Hal, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂, NO₂, o alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por R⁵ y en el que 1 a 4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH- y/o, además, 1 a 10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o alquilo cíclico mono o bicíclico con 3 a 7 átomos de C que no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos por R⁵ y en el que 1 a 4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁴-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o, además, 1 a 10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o heteroarilo, heterocíclico, arilo o alquilarilo cíclico mono o bicíclico, que contienen 3 a 14 átomos de carbono y 0 a 4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, que no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos por R⁵,

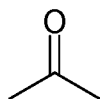
5 R^5, R^6 se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo compuesto por H, =S, =NH, =O, OH, COOH, Hal, NH_2 , SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , CN, $CONH_2$, $NHCOCH_3$, $NHCONH_2$, NO_2 y alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C en los que 1 a 4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO_2 , NH, NCH_3 , $-OCO-$, $-NHCONH-$, $-NHCO-$, $-COO-$, $-CONH-$, $-NCH_3CO-$, $-CONCH_3-$, $-C\equiv C-$ y/o grupos $-CH=CH-$ y/o, además, 1 a 10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 Se prefieren los compuestos de la presente invención donde R^3 es OMe y Q, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados descritos anteriormente, y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15 Todos los significados preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos mencionados anteriormente de los radicales anteriores de los compuestos de fórmula I deben entenderse de modo que estos significados o realizaciones preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos pueden combinarse entre sí en cualquier posible combinación para obtener compuestos de fórmula I y en el presente documento también se describen explícitamente compuestos de fórmula I preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos de este tipo.

Hal indica flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, bromo o cloro.



20 $-(C=O)-$ u $=O$ indica oxígeno carbonilo y significa o un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono a través de un enlace doble.

25 Alquilo es una cadena de hidrocarburo no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. Alquilo preferiblemente indica alqueno metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineal o ramificado, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

Alquilo cíclico o cicloalquilo es una cadena de hidrocarburo cíclica saturada y tiene 3-10, preferiblemente 3-7 átomos de C y preferiblemente indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cicloalquilo también indica un alquilo cíclico parcialmente insaturado, como por ejemplo, ciclohexenilo o ciclohexinilo.

30 Alqueno indica una cadena de hidrocarburo insaturada no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C.

O-alquilo u OA indica alcoxilo lineal o ramificado con 1-6 átomos de C, y preferiblemente es metoxilo, adicionalmente también por ejemplo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo o *terc*-butoxilo.

35 Alquiloxicarbonilo se refiere a ésteres de cadena lineal o ramificada de un derivado del ácido carboxílico de la presente invención es decir, metiloxicarbonilo ($MeOCO-$), etiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo.

Alquilcarbonilo se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada y un grupo de ácido carboxílico.

40 Arilo, Ar o anillo aromático indica una cadena de hidrocarburo aromático mono o policíclico o cíclico completamente insaturada, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido, asimismo preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está mono, di o trisustituido, por ejemplo, por A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo.

45 Heterociclo y heterociclilo se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, incluyendo adicionalmente las formas oxidadas de azufre, en concreto SO y SO_2 . Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

Heteroarilo significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre O, S y N. Por tanto, los heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otras clases de anillos, como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen:

5 pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinolinilo, flalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencifuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a

10 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

Heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático preferiblemente indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo no sustituido o

15 mono, di o trisustituido.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados, y también indican, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

25

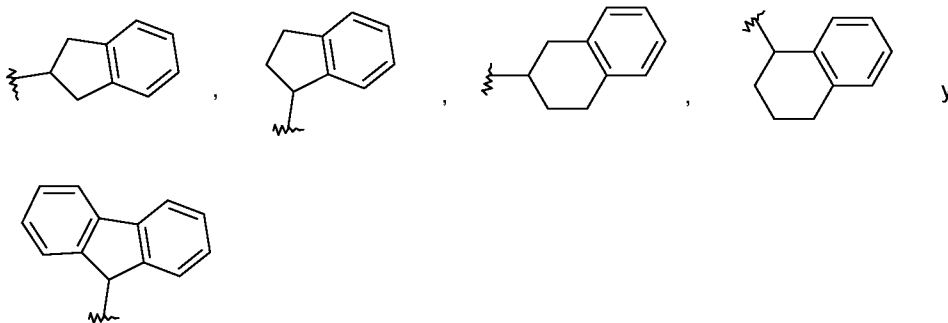
Heterociclo además indica, por ejemplo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxopiperidin-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 2,6-dioxopiperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxoazepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-ilo o 2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on-2-ilo.

30

Heterocicloalquilo aquí indica un heterociclo completamente hidrogenado o saturado, heterocicloalqueno (uno o más enlaces dobles) o heterocicloalquínilo (uno o más enlaces triples) indica un heterociclo parcial o incompletamente hidrogenado o insaturado, heteroarilo indica un heterociclo aromático o completamente insaturado.

Un grupo alquilarilo cíclico en conexión con la presente invención significa que uno o dos anillos aromáticos Ar se condensan en un alquilo cíclico no sustituido o mono o disustituido, en el que uno o dos grupos CH₂ y/o además, 1-11 átomos de H pueden estar sustituidos como, por ejemplo, en los radicales que se indican a continuación:

40



Además, las abreviaturas que aparecen a continuación tienen los siguientes significados:

45 Boc *terc*-butoxicarbonilo
CBZ benciloxicarbonilo

	DNP	2,4-dinitrofenilo
	FMOC	9-fluorenilmetoxycarbonilo
	imi-DNP	2,4-dinitrofenilo en la posición 1 del anillo imidazol
	OMe	éster metílico
5	POA	fenoxiacetilo
	DCCI	diciclohexilcarbodiimida
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol

Por tanto, la invención se refiere a un preparado farmacéutico que comprende el compuesto según la presente invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención además se refiere a un preparado farmacéutico según la invención de este tipo, que comprende además excipientes y/o adyuvantes.

Además, la invención se refiere a un preparado farmacéutico anterior según la invención, que comprende al menos un compuesto activo adicional de medicamento.

El compuesto de la presente invención puede usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de pepstatina en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse a partir de varias bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de pepstatina se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la presente invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de la pepstatina.

Además, entre las sales de bases del compuesto de la presente invención se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación.

De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de los metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales del compuesto de la presente invención que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de pepstatina se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base del compuesto de la presente invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en algún aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por lo demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

A la vista de lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un compuesto activo que comprende el compuesto de la presente invención en forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al compuesto activo en comparación con la forma libre del compuesto activo o cualquier otra forma salina del compuesto activo utilizado anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del compuesto activo también puede proporcionar este compuesto activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este compuesto activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Por solvatos del compuesto de la presente invención se entiende aducciones de moléculas del solvente inerte pepstatina que pueden formarse debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo, con metanol o etanol.

- 5 Todas las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula general I pueden contener uno o más centros quirales, por lo que en la presente invención también se reivindican todos los estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, etc., de los compuestos de fórmula general I.

- 10 La invención también se refiere a las formas óptimamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

- Los compuestos de fórmula I según la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden, por consiguiente, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. Puesto que la eficacia farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, pero también incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o emplearse ya tal cual en la síntesis.

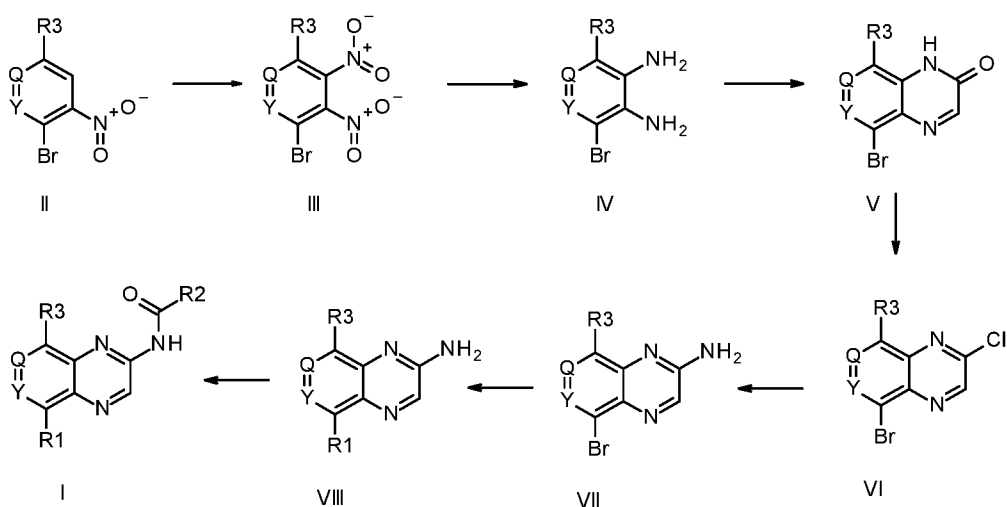
- Las sales de adición de ácido adecuadas son sales orgánicas o inorgánicas de todos los ácidos fisiológica o farmacológicamente aceptables, por ejemplo, haluros, en particular clorhidratos o bromhidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos o p-toluenosulfonatos.

- Se otorga muy especial preferencia a los clorhidratos, trifluoroacetatos o bistrifluoroacetatos de los compuestos según la invención.

- Por solvatos de los compuestos de fórmula I se entiende aducciones de moléculas inertes del solvente con compuestos de fórmula I que pueden formarse debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo, con metanol o etanol.

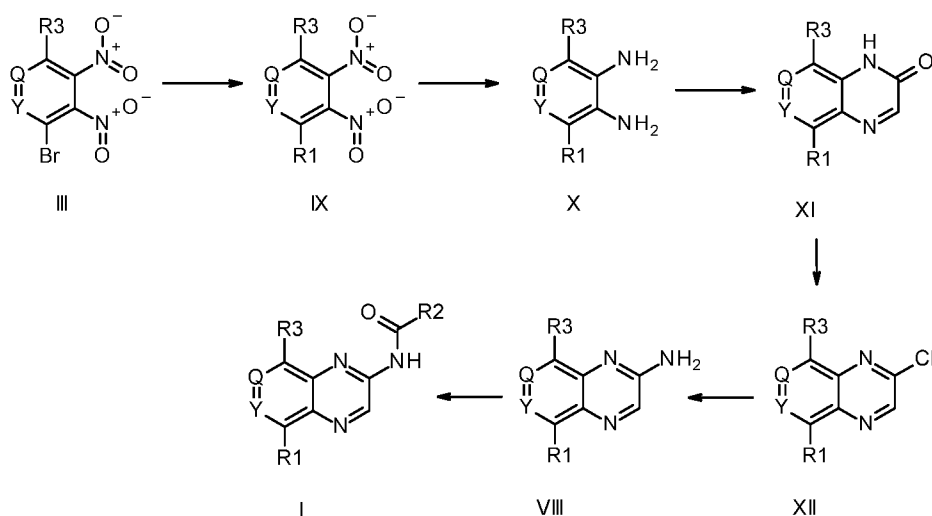
- La invención también se refiere a mezclas de los compuestos de fórmula I según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000, Estas son mezclas especialmente preferidas de dos compuestos estereoisoméricos. No obstante, también se da preferencia a las mezclas de dos o más compuestos de fórmula I.

Además, la invención se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque

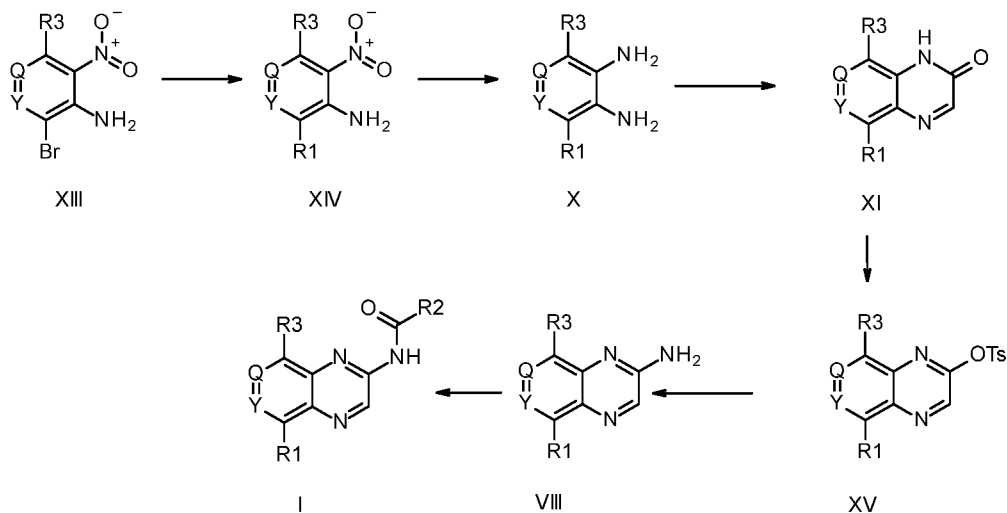


- 35 a) un compuesto de fórmula II se somete a una reacción de nitración, seguida de reducción para obtener el compuesto de fórmula IV; un compuesto de fórmula IV se cicla para obtener un compuesto de fórmula V; un compuesto de fórmula V se trata con cloro seguido de reacción de aminación catalizada por cobre para obtener el compuesto VII; un compuesto de fórmula VII se hace reaccionar en una reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula VIII utilizando un catalizador y una base; un compuesto de fórmula VIII se convierte en

un compuesto de fórmula I mediante amidación convencional o condiciones de formación de carbamida donde Q, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados descritos anteriormente,



- b) un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un éster o ácido borónico mediante condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula IX o se hace reaccionar con una amina en una reacción de sustitución nucleofílica con elevación de la temperatura para formar un compuesto de fórmula IX; un compuesto de fórmula IX se reduce a un compuesto de fórmula X y se cicla en un compuesto de fórmula XI; un compuesto de fórmula XI se trata con cloro seguido de reacción de aminación catalizada por cobre para obtener un compuesto VIII y, finalmente, el compuesto VIII reacciona con un compuesto de fórmula I en condiciones convencionales de amidación o formación de carbamida y donde Q, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados descritos anteriormente,



- c) un compuesto de fórmula XIII se hace reaccionar con un éster o ácido borónico en condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula XIV; un compuesto de fórmula XIV se reduce a un compuesto de fórmula X y se somete a ciclación para obtener un compuesto de fórmula XI; un compuesto de fórmula XI se somete a tosilación seguida de aminación catalizada por metal para obtener un compuesto VIII y, finalmente, un compuesto VIII reacciona con un compuesto de fórmula I en condiciones convencionales de amidación o formación de carbamida y donde Q, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados descritos anteriormente,
- d) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido, o
- e) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

También es posible realizar las reacciones por etapas en cada caso y modificar la secuencia de las reacciones de unión de las unidades con adaptación del concepto de grupo protector.

Los materiales de partida o compuestos de partida generalmente son conocidos. Si son nuevos, pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, pero no aislándolos a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

5 Los compuestos de fórmula I se obtienen preferiblemente liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis. Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen en consecuencia grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H que está conectado a un átomo de N. Se da preferencia además a materiales de partida que
10 llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo. Se da preferencia también a materiales de partida que llevan un grupo protector de carboxilo en lugar de un grupo carboxilo libre. También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren diversos grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos idénticos o diferentes. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirse de forma selectiva.

15 El término «grupo protector de amino» se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos de estos grupos, en particular, grupos acilo no sustituidos o sustituidos, adicionalmente grupos arilo no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, 2,4-dinitrofenilo) o aralquilo (por ejemplo, bencilo, 4-nitrobencilo, trifenilmetilo). Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción o secuencia de reacciones deseada, su tipo y tamaño no son, además, cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 8 átomos de C. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Abarca grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y, especialmente, aralcoxycarbonilo. Ejemplos de estos grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo, aralcanóilo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo o toluoílo; arioxiacalcanóilo, como fenoxiacetilo; alcoxycarbonilo, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo, como CBZ, 4-metoxibenciloxycarbonilo o FMOC. Los grupos acilo preferidos son CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

30 El término «grupo protector de ácido» o «grupo protector de carboxilo» también se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo -COOH frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Es típico el uso de ésteres en lugar de ácidos libres, por ejemplo, de ésteres de alquilo sustituidos y no sustituidos (como metilo, etilo, *tert*-butilo y sus derivados sustituidos), de ésteres de sililo o ésteres de bencilo sustituidos y no sustituidos. El tipo y tamaño de los grupos protectores de ácido no es crucial, aunque se da preferencia a aquellos que
35 tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 10, átomos de C.

El término «grupo protector de hidroxilo» también se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. Su tipo y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crucial, aunque se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 10, átomos de C. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenosulfonilo y acetilo, donde se prefieren bencilo y acetilo.

Se encuentran ejemplos típicos adicionales de grupos protectores de amino, ácido e hidroxilo, por ejemplo, en «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», cuarta edición, Wiley-Interscience, 2007.

45 Los derivados funcionales de los compuestos de fórmula I que se usan como materiales de partida se pueden preparar por métodos conocidos de síntesis de aminoácidos y péptidos, como se describe, por ejemplo, en dichos trabajos convencionales y solicitudes de patente.

Los compuestos de fórmula I se liberan a partir de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo, con la ayuda de ácidos fuertes, usando de forma ventajosa ácido trifluoroacético o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benzoil- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional y/o un catalizador es posible, aunque no siempre es necesario.

Dependiendo de la correspondiente vía de síntesis, los materiales de partida pueden hacerse reaccionar opcionalmente en presencia de un solvente inerte.

5 Son solventes inertes adecuados, por ejemplo, heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico (preferiblemente para sustitución en el nitrógeno indol), tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; ésteres, como acetato de etilo, ácidos carboxílicos o anhídridos de ácido, como por ejemplo, ácido acético o anhídrido acético, compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno, opcionalmente también mezclas de dichos solventes con una o más mezclas con agua.

10 La cantidad de solvente no es crucial; se pueden añadir preferiblemente de 10 a 500 g de solvente por g del compuesto de fórmula I que va a reaccionar.

15 Puede ser ventajoso añadir un agente de unión a ácido, por ejemplo un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ácidos débiles, preferiblemente una sal de potasio, sodio o calcio, o añadir una base orgánica, como por ejemplo, trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina, o un exceso de componente amino.

Los compuestos resultantes según la invención se pueden separar de la solución correspondiente en la que se han preparado (por ejemplo, mediante centrifugación y lavado) y se puede conservar en otra composición tras la separación, o pueden permanecer directamente en la solución de preparación. Los compuestos resultantes según la invención también se pueden recoger en los solventes deseados para el uso en particular.

20 La duración de la reacción depende de las condiciones de reacción seleccionadas. En general, la duración de la reacción es de 0,5 horas a 10 días, preferiblemente de 1 a 24 horas. Con el uso de un microondas, el tiempo de reacción puede reducirse a valores de 1 a 60 minutos.

25 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), por ejemplo en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se*, que no se describen en este documento con mayor detalle.

30 Las etapas del proceso convencional, como por ejemplo, la adición de agua a la mezcla de reacción y la extracción, permiten obtener los compuestos después de la eliminación del solvente. Puede ser ventajoso, para la purificación adicional del producto, continuar esta con una destilación o cristalización o realizar una purificación cromatográfica.

35 Un ácido de fórmula I puede convertirse en la sal de adición asociada usando una base, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes del ácido y la base en un solvente inerte, como etanol, y la posterior evaporación. Las bases adecuadas para esta reacción son, en particular, aquellas que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. De este modo, el ácido de fórmula I puede convertirse en la correspondiente sal de metal, en especial, en sal de metal alcalino o alcalinotérreo, usando una base (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato de potasio) o en la correspondiente sal de amonio. También son adecuadas para esta reacción bases orgánicas que dan sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo etanolamina.

40 Por otro lado, una base de fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente inerte como etanol, con la posterior evaporación. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos mono- o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido píválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos mono- y disulfónicos de naftaleno o ácido laurilsulfúrico. Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo picratos, para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de fórmula I.

50 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I se toleran bien y tienen valiosas propiedades farmacológicas.

Puesto que se ha demostrado que los receptores de adenosina, como A_{2A} y A_{2B}, regulan por disminución la respuesta inmunitaria durante la inflamación y protegen a los tejidos del daño inmunitario, la inhibición de la señalización a través de los receptores de adenosina puede utilizarse para intensificar y prolongar la respuesta inmunitaria.

La invención también se refiere, en particular, a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.

- 5 Se da especial preferencia, en particular, a estados fisiológicos y/o fisiopatológicos que están relacionados con los receptores A_{2A} y/o A_{2B} de adenosina.

Por estados fisiológicos y/o fisiopatológicos se entiende estados fisiológicos y/o fisiopatológicos que son médicamente relevantes, como por ejemplo, enfermedades o afecciones y trastornos médicos, dolencias, síntomas o complicaciones y similares, en especial enfermedades.

- 10 La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

- 15 La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno hiperproliferativo es cáncer.

- 20 Por tanto, la invención preferiblemente se refiere en particular a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, donde el cáncer se selecciona a partir del grupo compuesto por leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia granulocítica aguda, cáncer de corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, hiperplasia de cuello uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer coriónico, leucemia granulocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, cáncer de colon, cáncer de endometrio, 25 cáncer de esófago, trombocitosis esencial, carcinoma genitourinario, glioma, glioblastoma, leucemia de células pilosas, carcinoma de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma pulmonar, linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinooma pancreático maligno, carcinoma de tiroides medular, melanoma, mieloma múltiple, micosis fungoide, leucemia mieloides y linfocítica, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar no microcítico, sarcoma osteogénico, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, 30 policitemia vera, carcinoma cerebral primario, macroglobulinemia primaria, cáncer de próstata, cáncer de células renales, rhabdomyosarcoma, cáncer de piel, cáncer pulmonar microcítico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de tiroides y tumor de Wilms.

- 35 La invención además preferiblemente se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno hiperproliferativo se selecciona a partir del grupo compuesto por degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Crohn, cirrosis, trastornos relacionados con inflamación crónica, retinopatía diabética proliferativa, vitreoretinopatía proliferativa, retinopatía del prematuro, granulomatosis, 40 hiperproliferación inmunitaria asociada a trasplante de órgano o tejido y enfermedad o trastorno inmunoproliferativo seleccionado a partir del grupo compuesto por enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperproliferación vascular secundario a hipoxia retiniana y vasculitis.

- 45 La invención además preferiblemente se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno infeccioso se selecciona a partir del grupo compuesto por

- 50 a) enfermedades infecciosas inducidas por virus, que están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae y/o adenovirus donde los retrovirus se seleccionan entre lentivirus u oncorretrovirus, donde el lentivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VIHS, VAEC, VMV y VAIE, y el oncorretrovirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HTLV-I, HTLV-II y VLB, el hepadnavirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHB, GSHV y WHV, el herpesvirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHS I, VHS II, EBV, VZV, HCMV o VHH 8 y el flaviviridae se selecciona a partir del grupo compuesto por HCV, virus del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla,
- 55 b) enfermedades infecciosas bacterianas causadas por una bacteria Gram-positiva donde la bacteria Gram-positiva se selecciona a partir del grupo compuesto por estafilococos sensibles y resistentes a meticilina (incluidos

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* y estafilococos coagulasa negativos), *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA), estreptococos susceptibles y resistentes a penicilina (incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* y estreptococos del grupo C [GCS], estreptococos del grupo G [GGS] y *Streptococcus viridans*), enterococos (incluidas cepas sensibles y resistentes a vancomicina como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia* spp. (incluida *C. pneumoniae*) y *Mycobacterium tuberculosis*,

- 5
- c) enfermedades infecciosas bacterianas que están causadas por bacterias Gram-negativas donde las bacterias Gram-negativas se seleccionan a partir del grupo compuesto por el género *Enterobacteriaceae*, que incluye *Escherichia* spp. (incluida *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., el género *Pseudomonas* (incluida *P. aeruginosa*), *Moraxella* spp. (incluida *M. catarrhalis*), *Haemophilus* spp. y *Neisseria* spp.,
- 10
- d) enfermedades infecciosas inducidas por parásitos intracelulares activos seleccionados a partir del grupo compuesto por el filo *Apicomplexa*, o *Sarcocystis* (incluidos *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* o *Theileria*), *Cryptosporidia*, *Sarcocystida*, *Amoeba*, *Coccidia* y *Trichomonadia*.
- 15

Se pretende adicionalmente que los medicamentos descritos anteriormente incluyan el método correspondiente para el tratamiento y/o profilaxis de los estados fisiológicos y/o fisiopatológicos anteriores en el que al menos un compuesto según la invención se administra a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

20 Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos y experimentos en animales, como se describe en los ejemplos. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibitor que normalmente está documentado por valores de IC₅₀ en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

25 Los compuestos según la invención pueden administrarse a humanos o animales, en particular a mamíferos como primates, perros, gatos, ratas o ratones, y se pueden usar en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal y para combatir las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden usar además como agentes diagnósticos o como reactivos.

30 Asimismo, los compuestos según la invención se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de receptores A_{2A} y/o A_{2B} de adenosina. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con la actividad de los receptores A_{2A} y/o A_{2B} de adenosina alterada. Por tanto, la invención además se refiere al uso de los compuestos según la invención para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de los receptores A_{2A} y/o A_{2B} de adenosina o como ligandos e inhibidores de los receptores A_{2A} y/o A_{2B} de adenosina.

35 Para fines diagnósticos, los compuestos según la invención pueden, por ejemplo, estar marcados radiactivamente. Son ejemplos de marcajes radiactivos ³H, ¹⁴C, ²³¹P e ¹²⁵I. Un método preferido de marcaje es el método de iodo gen (Fraker y cols., 1978). Además, los compuestos según la invención se pueden marcar mediante enzimas, fluoróforos y quimióforos. Son ejemplos de enzimas la fosfatasa alcalina, β-galactosidasa y glucosa oxidasa, un ejemplo de fluoróforo es la fluoresceína, un ejemplo de quimióforo es el luminol, y sistemas de detección automáticos, por ejemplo, para coloraciones fluorescentes, se describen, por ejemplo, en los documentos US 4 125 828 y US 4 207 554.

40

La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención y su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos donde la inactivación parcial o total de los receptores de adenosina A_{2A} y/o A_{2B} pueden ser beneficiosa.

45 Los compuestos de fórmula I se pueden usar para la preparación de preparados farmacéuticos, en particular, mediante métodos no químicos. En este caso, se pueden convertir en una forma farmacéutica idónea junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o más compuestos activos adicionales.

50 La invención, por tanto, además se refiere a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. En especial, la invención también se refiere a preparados farmacéuticos que comprenden excipientes y/o adyuvantes adicionales, y además a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto activo de medicamento adicional.

En especial, la invención también se refiere a un proceso para la preparación de un preparado farmacéutico, caracterizado porque un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros

fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforma en una forma farmacéutica adecuada junto con un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido y, opcionalmente, con un compuesto activo de medicamento adicional.

5 Los preparados farmacéuticos según la invención pueden usarse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. El paciente o huésped puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado, perros, gatos, etc. Los modelos en animales son interesantes para las investigaciones experimentales, donde proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

10 Las sustancias transportadoras adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que sean idóneas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales (como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao), alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearatos de magnesio, talco, lanolina o vaselina. Gracias a sus conocimientos, el experto en la materia está familiarizado con dichos adyuvantes para la formulación del medicamento deseado. Aparte de solventes, por ejemplo agua, solución salina fisiológica o alcoholes, como por ejemplo, etanol, 15 propanol o glicerol, soluciones de azúcar, como soluciones de glucosa o manitol, o una mezcla de dichos solventes, formadores de gel, auxiliares de comprimidos y otros vehículos de principios activos, también es posible usar, por ejemplo, agentes lubricantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, antioxidantes, dispersantes, antiespumantes, sustancias tampón, saborizantes y/o aromatizantes o correctores del sabor, conservantes, solubilizantes o colorantes. Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención 20 pueden comprender uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención pueden comprender uno o más compuestos activos adicionales y/o uno o más potenciadores de la acción (adyuvantes).

Los términos «formulación farmacéutica» y «preparado farmacéutico» se usan como sinónimos para los fines de la presente invención.

25 Como se usa en este documento, «tolerado farmacéuticamente» se refiere a medicamentos, reactivos de precipitación, excipientes, adyuvantes, estabilizantes, solventes y otros agentes que facilitan la administración de los preparados farmacéuticos obtenidos a partir de ellos a un mamífero sin efectos secundarios fisiológicos no deseados, como por ejemplo, náuseas, mareos, problemas de digestión o similares.

30 En los preparados farmacéuticos para administración parenteral, existe un requisito de isotonicidad, euhydratación y tolerabilidad y seguridad de la formulación (baja toxicidad) de los adyuvantes empleados y del acondicionamiento primario. Sorprendentemente, los compuestos según la invención tienen preferiblemente la ventaja de que es posible su uso directo y, por tanto, antes del uso de los compuestos según la invención en formulaciones farmacéuticas no son necesarios pasos adicionales de purificación para la eliminación de agentes toxicológicamente inaceptables, como por ejemplo, altas concentraciones de solventes orgánicos u otros adyuvantes toxicológicamente inaceptables.

35 En particular, la invención también se refiere preferiblemente a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto según la invención en forma de precipitado no cristalino, precipitado cristalino o en forma disuelta o resuspendida y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes y/o compuestos farmacéuticos activos adicionales.

40 Los compuestos según la invención permiten preferiblemente la preparación de formulaciones muy concentradas sin que se produzca la agregación no deseada desfavorable de los compuestos según la invención. Por tanto, pueden prepararse soluciones listas para usar con un alto contenido de principio activo con ayuda de los compuestos según la invención con solventes acuosos o en medios acuosos.

Los compuestos y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección.

45 Las preparaciones acuosas se pueden preparar disolviendo o resuspendiendo los compuestos según la invención en una solución acuosa y añadiendo, opcionalmente, adyuvantes. Para este fin, se añaden ventajosamente volúmenes definidos de soluciones madre que comprenden dichos adyuvantes adicionales en concentraciones definidas a una solución o suspensión que tiene una concentración definida de compuestos según la invención, y la mezcla se diluye opcionalmente con agua a la concentración precalculada. Alternativamente, los adyuvantes pueden añadirse en forma sólida. Las cantidades de soluciones madre y/o agua que son necesarias en cada caso se pueden añadir 50 posteriormente a la solución o suspensión acuosa obtenida. Los compuestos según la invención también pueden disolverse o resuspenderse de forma ventajosa directamente en una solución que comprenda todos los adyuvantes adicionales.

Pueden prepararse de forma ventajosa soluciones o suspensiones que comprendan los compuestos según la invención y que tengan un pH de 4 a 10, preferiblemente un pH de 5 a 9, y una osmolalidad de 250 a 350 mOsmol/kg. De este

modo, el preparado farmacéutico puede administrarse de forma directa, básicamente sin dolor, por vía intravenosa, intraarterial, intraarticular, subcutánea o percutánea. Además, el preparado también se puede añadir a soluciones para infusión, como por ejemplo, solución de glucosa, solución salina isotónica o solución de Ringer, que pueden contener compuestos activos adicionales, permitiendo así también cantidades relativamente grandes del compuesto activo que se tiene que administrar.

Los preparados farmacéuticos según la invención también pueden comprender mezclas de diversos compuestos según la invención.

Los preparados según la invención se toleran bien fisiológicamente, son fáciles de preparar, se pueden dispensar de forma precisa y son preferiblemente estables con respecto al ensayo, productos de descomposición y agregados durante su conservación y transporte y durante múltiples procesos de congelación y descongelación. Se pueden conservar preferiblemente de forma estable durante un periodo de al menos tres meses a dos años a la temperatura del refrigerador (2-8 °C) y a temperatura ambiente (23-27 °C) y una humedad atmosférica relativa (h.r.) del 60 %.

Por ejemplo, los compuestos según la invención se pueden conservar de forma estable mediante el secado y, cuando sea necesario, convertirlos en un preparado farmacéutico listo para su uso mediante su disolución o resuspensión. Los posibles métodos de secado son, por ejemplo, sin que se limite a estos ejemplos, secado con gas nitrógeno, secado en horno al vacío, liofilización, lavado con solventes orgánicos y posterior secado al aire, secado en lecho líquido, secado en lecho fluido, secado por pulverización, secado en rodillos, secado en capas, secado al aire a temperatura ambiente y otros métodos.

El término «cantidad eficaz» indica la cantidad de un medicamento o de un compuesto activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.

Además, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado patológico, dolencia, trastorno o prevención de efectos secundarios, o también una reducción de la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno. El término «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

Con el uso de preparados o medicamentos según la invención, los compuestos según la invención y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables se usan generalmente de forma análoga a preparados o preparados disponibles en el mercado conocidos, preferiblemente en dosis de entre 0,1 y 500 mg, en especial entre 5 y 300 mg, por unidad de uso. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 250 mg/kg, en particular entre 0,01 y 100 mg/kg, de peso corporal. El preparado se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día. Sin embargo, la dosis individual para un paciente depende de un gran número de factores individuales, como por ejemplo, la eficacia del compuesto utilizado en particular, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, alimentación, del momento y método de administración, de la tasa de excreción, de la combinación con otros medicamentos y de la gravedad y duración de la enfermedad en particular.

Una medida de la captación por un organismo del compuesto activo de un medicamento es su biodisponibilidad. Si el compuesto activo de un medicamento se administra al organismo por vía intravenosa en forma de solución para inyección, su biodisponibilidad absoluta, es decir, la proporción del fármaco que llega a la circulación sistémica, es decir, a la circulación principal, de forma inalterada, es del 100 %. En el caso de administración oral de un compuesto activo terapéutico, el compuesto activo está generalmente en forma de un sólido en la formulación, por lo que debe disolverse primero para que pueda superar las barreras de entrada, por ejemplo, el tubo digestivo, las membranas mucosas bucales, las membranas nasales o la piel, es particular el estrato córneo, o pueda ser absorbido por el organismo. Los datos de la farmacocinética, es decir, de la biodisponibilidad, se pueden obtener de forma análoga al método de J. Shaffer y col., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318.

Además, los medicamentos de este tipo pueden prepararse mediante uno de los procesos que se conocen en general en la técnica farmacéutica.

Los medicamentos pueden adaptarse para su administración mediante cualquier vía adecuada deseada, por ejemplo, mediante las vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, pulmonar, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica y, en especial, intraarticular). Los medicamentos de este tipo pueden prepararse por medio de todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, la combinación del compuesto activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

La administración parenteral es adecuada preferiblemente para la administración de los medicamentos según la invención. En el caso de administración parenteral, es especialmente preferida la administración intraarticular.

Por tanto, la invención también se refiere preferiblemente al uso de un preparado farmacéutico según la invención para la administración intraarticular en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.

5 La administración intraarticular tiene la ventaja de que el compuesto según la invención se puede administrar directamente en el líquido sinovial en las proximidades del cartílago articular y es capaz también de difundir desde ahí al interior del tejido cartilaginoso. Los preparados farmacéuticos según la invención también se pueden inyectar por tanto directamente dentro del espacio articular y desarrollar así su acción directamente en el sitio de acción como se pretende. Los compuestos según la invención son también adecuados para la preparación de medicamentos que se han de administrar por vía parenteral teniendo una liberación lenta, mantenida y/o controlada del compuesto activo. Por 10 tanto, son también adecuados para la preparación de formulaciones de liberación retardada, que son ventajosas para el paciente, puesto que la administración solo es necesaria a intervalos relativamente grandes.

Entre los medicamentos adaptados para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre o el líquido sinovial del receptor que se va a tratar; así como suspensiones 15 acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden suministrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la formulación pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

20 Los compuestos según la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos según la invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno) polilisina sustituido con radicales palmitoílo. Los compuestos según la invención se pueden además acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación lenta de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poli acetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos, 30 ácido poli(láctico-co-glicólico), polímeros como por ejemplo conjugados entre dextrano y metacrilatos, polifosfoésteres, diversos polisacáridos y poliaminas y poli-ε-caprolactona, albúmina, chitosán, colágeno o gelatina modificada y entrecruzada o copolímeros anfipáticos en bloque de hidrogeles.

35 Son adecuados para administración enteral (oral o rectal), en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios; y son adecuados para uso tópico pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizadores, espumas, aerosoles, soluciones (por ejemplo, soluciones en alcoholes, como etanol o isopropanol, acetonitrilo, DMF, dimetilacetamida, 1,2-propanodiol o sus mezclas entre sí y/o con agua) o polvos. Los preparados liposomales también son especialmente adecuados para usos tópicos.

40 En el caso de la formulación para obtener una pomada, el compuesto activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el compuesto activo puede formularse como una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Los medicamentos adaptados para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el compuesto activo puede suministrarse a partir del yeso por medio de iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

45 Huelga decir que, aparte de los constituyentes mencionados en especial anteriormente, los medicamentos según la invención pueden también comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo concreto de formulación farmacéutica.

La invención también se refiere a un set (kit) compuesto de envases independientes de

- 50 a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento.

El set comprende envases adecuados, como cajas o cartones, botellas, bolsas o ampollas individuales. El set puede contener, por ejemplo, ampollas independientes que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o

sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento en forma disuelta o liofilizada.

Asimismo, los medicamentos según la invención se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas terapias conocidas y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de ciertas terapias existentes.

5 Además de los compuestos según la invención, los preparados farmacéuticos según la invención pueden también contener compuestos activos adicionales de medicamentos, por ejemplo, para su uso en el tratamiento del cáncer, otros medicamentos antineoplásicos. Para el tratamiento de las demás enfermedades mencionadas, los preparados farmacéuticos según la invención pueden comprender también, aparte de los compuestos según la invención,
10 compuestos activos adicionales de medicamentos que son conocidos por el experto en la materia en el tratamiento de los mismos.

En una realización principal, se proporcionan compuestos para su uso en métodos que potencien una respuesta inmunitaria en un huésped que la necesita. La respuesta inmunitaria puede potenciarse mediante la reducción de la tolerancia de los linfocitos T, incluido mediante un aumento de la liberación de IFN- γ , disminuyendo la producción o activación de los linfocitos T reguladores o aumentando la producción de linfocitos T de memoria específicos de antígeno en el huésped. En una realización, el método comprende la administración a un huésped de un compuesto de la presente invención en combinación o de forma alterna con un anticuerpo. En subrealizaciones particulares, el anticuerpo es un anticuerpo terapéutico. En una realización en particular, se proporciona un método para potenciar la eficacia de la terapia pasiva con anticuerpos que comprende administrar un compuesto de la presente invención en combinación o de forma alterna con uno o más anticuerpos pasivos. Este método puede aumentar la eficacia de la terapia con anticuerpos para el tratamiento de trastornos proliferativos de células anómalas como el cáncer, o aumentar la eficacia de la terapia en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas. El compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación y de forma alterna con anticuerpos como rituximab, herceptin o erbitux, por ejemplo.

En otra realización principal, se proporcionan compuestos para su uso en un método de tratamiento o prevención de la proliferación celular anómala que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un huésped que lo necesita sustancialmente en ausencia de otro fármaco antineoplásico.

En otra realización principal, se proporcionan compuestos para su uso en un método de tratamiento o prevención de la proliferación celular anómala en un huésped que lo necesita, que comprende administrar al huésped un primer compuesto de la presente invención sustancialmente en combinación con un primer fármaco antineoplásico y, posteriormente, administrar un segundo antagonista de los receptores A_{2A} y/o A_{2B}. En una subrealización, el segundo antagonista se administra sustancialmente en ausencia de otro fármaco antineoplásico. En otra realización principal, se proporcionan compuestos para su uso en un método de tratamiento o prevención de la proliferación celular anómala en un huésped que lo necesita, que comprende administrar al huésped un compuesto de la presente invención sustancialmente en combinación con un primer fármaco antineoplásico y, posteriormente, administrar un segundo fármaco antineoplásico en ausencia del antagonista.

Por tanto, el tratamiento del cáncer descrito en este documento puede llevarse a cabo como terapia con un compuesto de la presente invención o en combinación con una intervención quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. La quimioterapia de este tipo puede incluir el uso de uno o más compuestos activos de las siguientes categorías de compuestos antineoplásicos activos:

- 40 (i) compuestos activos antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y sus combinaciones, utilizados en oncología médica, como compuestos alquilantes activos (por ejemplo, cis-platino, parboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclina, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); compuestos antimetabólicos activos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y compuestos activos para diferenciación celular (por ejemplo, ácido todo trans-retinóico, ácido 13-cis-retinóico y fenretinida);
- 50 (ii) compuestos citostáticos activos, como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores de los receptores de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterida;
- 55 (iii) compuestos activos que inhiben la invasión del cáncer como, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de tipo uroquinasa;

- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo anticuerpos frente al factor de crecimiento, anticuerpos frente al receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia del EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) compuestos antiangiogénicos activos, como bevacizumab, angiostatina, endostatina, linomida, batimastat, captopril, inhibidor derivado de cartílago, genisteína, interleuquina 12, lavendustina, acetato de medroxiprogesterona, factor plaquetario humano recombinante 4, tecogalan, trombospondina, TNP-470, anticuerpo monoclonal anti-VEGF, proteína quimérica VEGF-receptor soluble, anticuerpos antirreceptores de VEGF, antirreceptores de PDGF, inhibidores de integrinas, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina/treonina quinasa, oligonucleótidos antisentido, oligodexosinucleótidos antisentido, ARNip, aptámeros anti-VEGF, factor derivado del epitelio pigmentario y compuestos publicados en las solicitudes de patentes internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354;
- (vi) fármacos que destruyen vasos sanguíneos, como combretastatina A4 y los compuestos publicados en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas dirigidas a las dianas mencionadas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- (viii) abordajes con terapia génica como, por ejemplo, métodos de sustitución de genes anómalos modificados como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalos, métodos de GDEPT (terapia con profármacos de enzimas dirigida a genes) como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y métodos que aumentan la tolerancia de un paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como terapia de multirresistencia;
- (ix) abordajes con inmunoterapia como, por ejemplo, métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales de un paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina-2, interleuquina-4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, tratamientos utilizando células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquinas y métodos para el uso de anticuerpos antiidiotipo;
- (x) fármacos quimioterapéuticos como, por ejemplo, abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparraginasa, BCG vivo, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfano, calusterona, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucilo, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina, darbeopetina alfa, daunorubicina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant y gemcitabina.

Los medicamentos de la tabla 1 pueden preferiblemente, aunque no de forma exclusiva, combinarse con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1		
Compuestos activos alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Compuestos activos de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)

		SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogos de la rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecán mesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Compuestos activos antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient) NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik)

ES 2 964 026 T3

	BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + ³² P (Isotope Solutions) Tinctacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol de perillilo (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetil transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloximetilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteinasa Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas de TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia con dexosomas (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

ES 2 964 026 T3

<p>Compuestos activos hormonales y antihormonales</p>	<p>Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona</p>	<p>Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)</p>
<p>Compuestos activos fotodinámicos</p>	<p>Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-gadolinio (Pharmacyclics)</p>	<p>Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina</p>
<p>Inhibidores de la tirosina quinasa</p>	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
<p>Otros compuestos activos diversos</p>	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmiflifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina,</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p>

	Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium) SRL-172 (estimulante de linfocitos T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal con triclosán, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazole (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
--	--	--

Incluso sin más realizaciones, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

- 5 Por tanto, a través de los siguientes ejemplos se pretende describir la invención sin que ello suponga una limitación de la misma. A menos que se indique otra cosa, los datos porcentuales indican el porcentaje en peso. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. «Proceso convencional»: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

Valores de R_f en gel de sílice; espectrometría de masas: EI (ionización por impacto electrónico): M⁺, FAB (bombardeo por átomos rápidos): (M+H)⁺, THF (tetrahidrofurano), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (dimetilsulfóxido), AE (acetato de etilo), MeOH (metanol), TLC (cromatografía en capa fina)

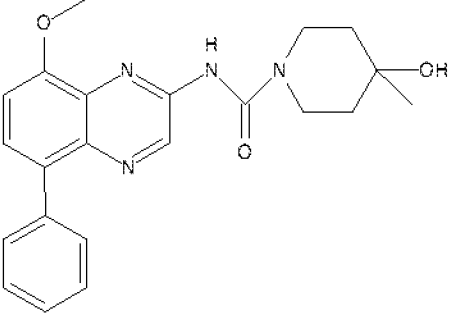
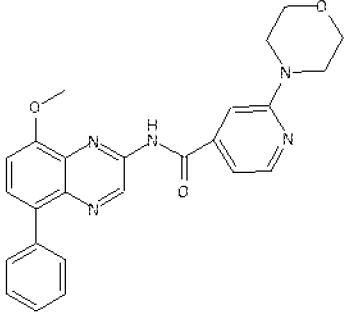
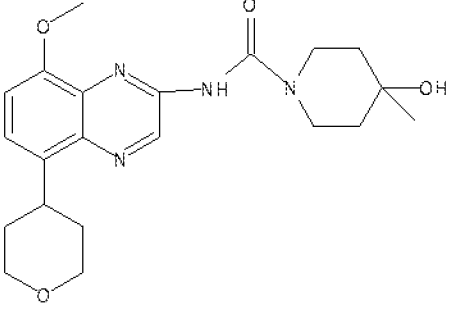
Lista de abreviatura

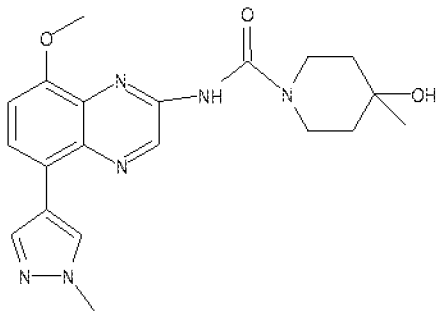
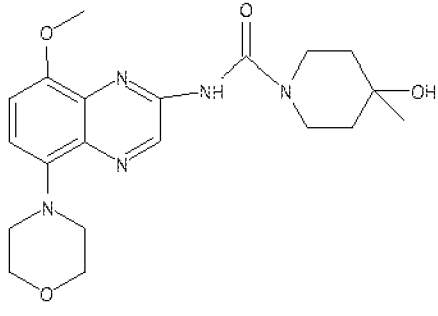
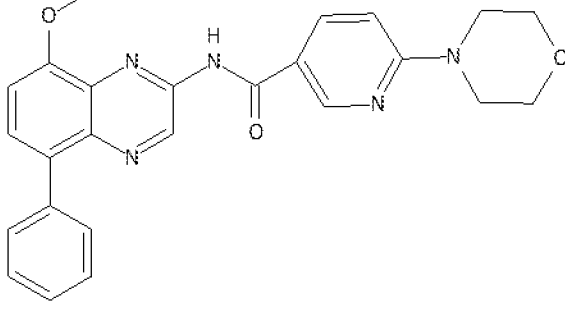
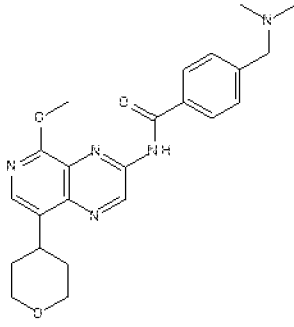
- 15 AUC Área bajo la curva de concentración del fármaco en plasma frente al tiempo
 C_{máx} Concentración máxima en plasma
 CL Aclaramiento
 CV Coeficiente de variación
 CYP Citocromo P450
- 20 DMSO Dimetilsulfóxido
 F Biodisponibilidad
 f_a Fracción absorbida
 i.v. Intravenoso
 CL-EM/EM Espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía líquida
- 25 LCI Límite de cuantificación inferior
 NC No calculado
 ND No determinado

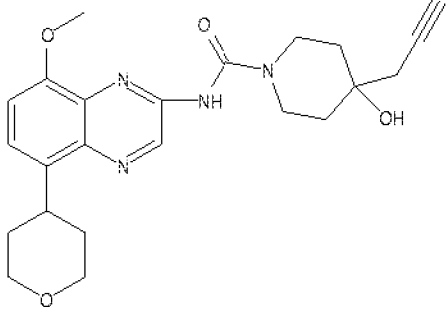
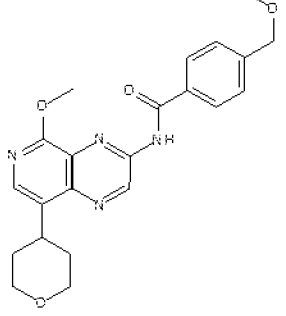
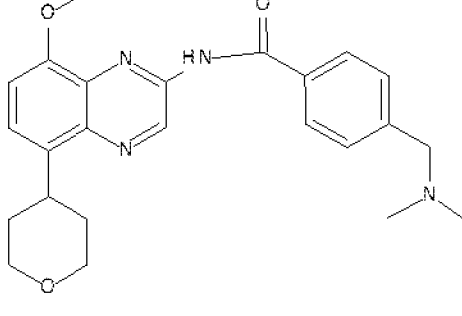
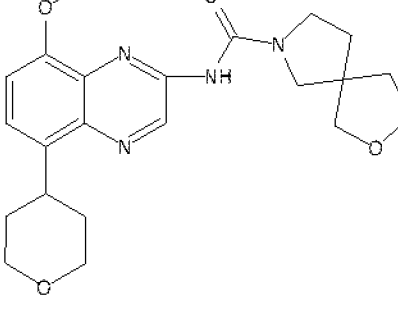
- 5 PEG Polietilenglicol
 Pgp Glucoproteína de permeabilidad
 FC Farmacocinética
 p.o. Por vía oral
 t_{1/2} Semivida
 t_{máx} Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima en plasma del fármaco
 UPLC Cromatografía líquida de ultraalta resolución
 V_{ee} Volumen de distribución (en estado de equilibrio)
 v/v Relación volumen/volumen

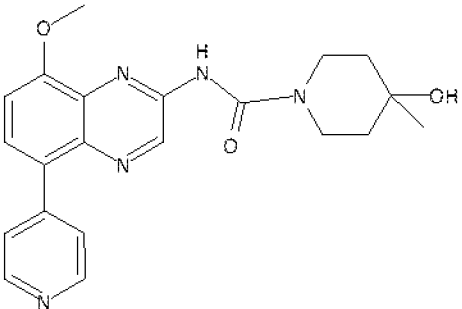
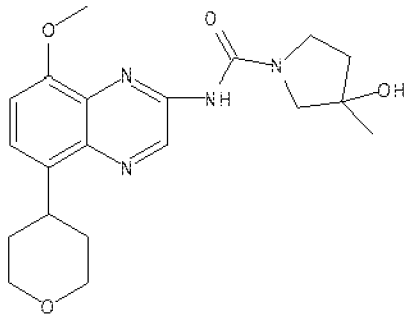
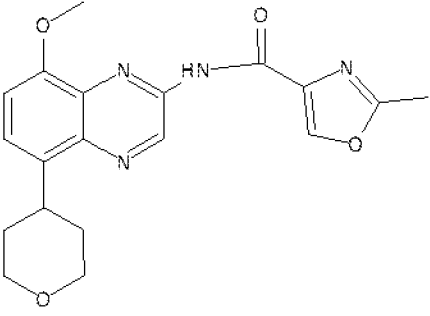
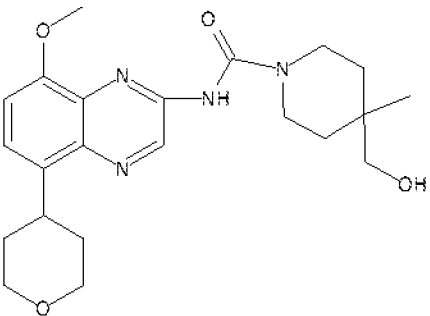
10 **Ejemplo 1: Ejemplos de compuestos**

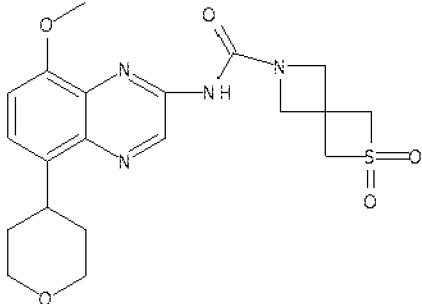
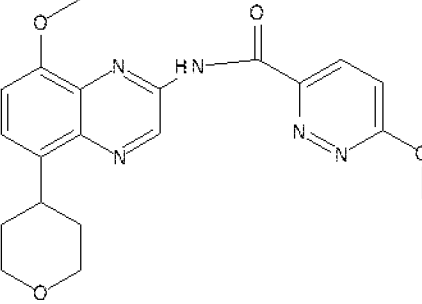
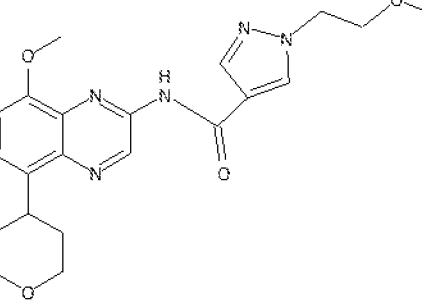
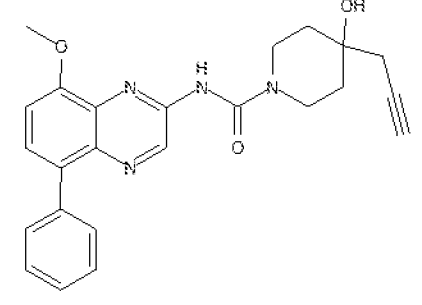
Tabla 2: ejemplos de compuestos

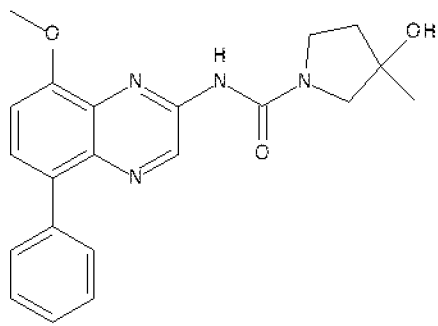
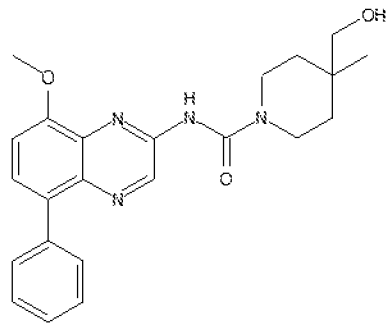
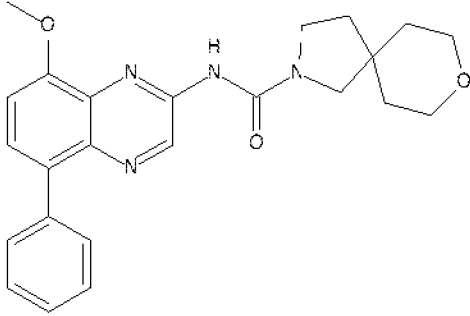
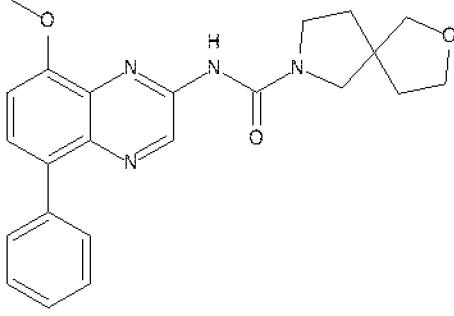
N.º	Estructura
2	
4	
5	

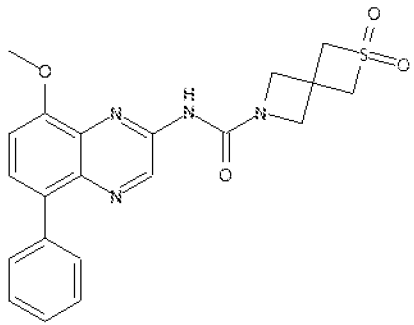
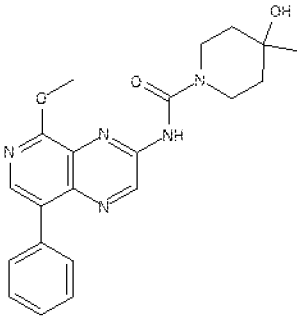
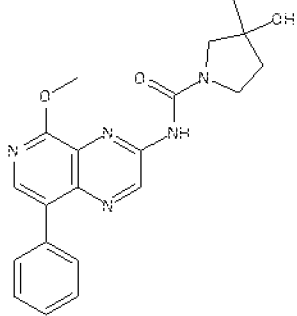
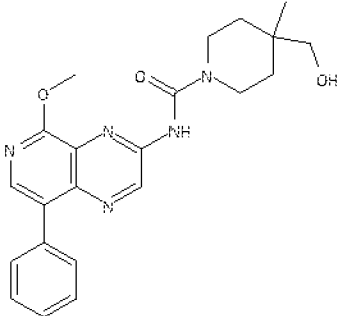
6	
7	
8	
9	

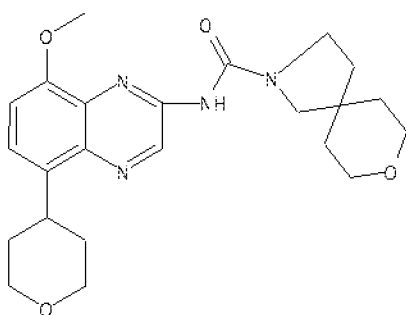
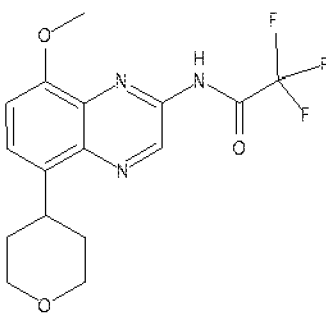
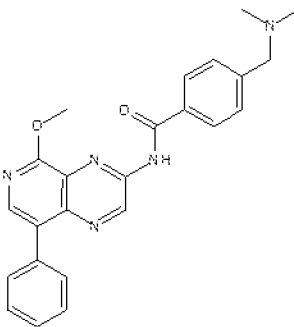
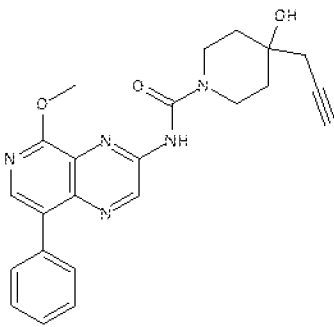
10	 <chem>COC1=CC=C2N=C(NC(=O)N3CC(C#CC3O)CC)N=CN=C2C1C4CCOCC4</chem>
11	 <chem>COC1=CC=C2N=C(NC(=O)Nc3ccc(COC)cc3)N=CN=C2C1C4CCOCC4</chem>
12	 <chem>COC1=CC=C2N=C(NC(=O)Nc3ccc(CN(C)C)cc3)N=CN=C2C1C4CCOCC4</chem>
13	 <chem>COC1=CC=C2N=C(NC(=O)N3CC4CCOC34)N=CN=C2C1C5CCOCC5</chem>

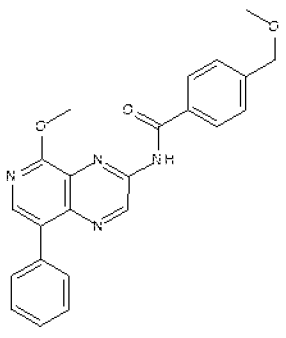
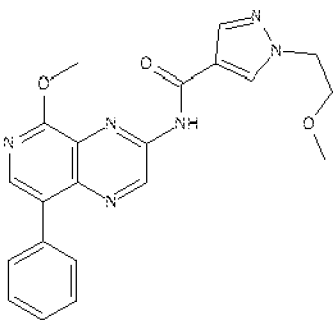
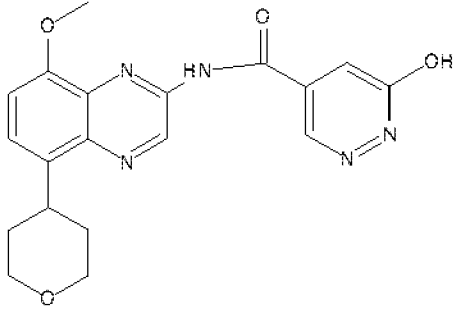
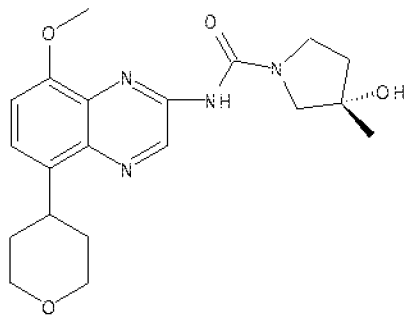
14	
15	
16	
17	

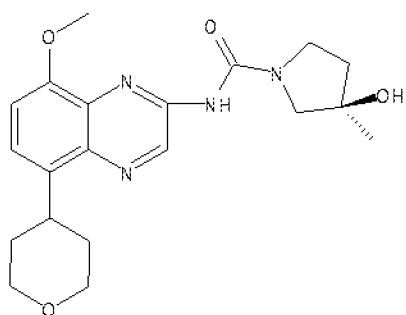
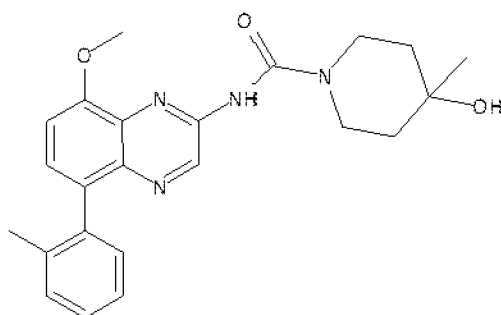
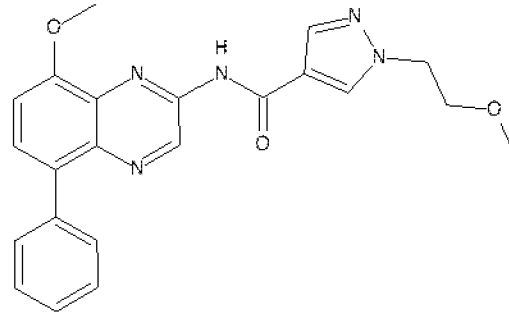
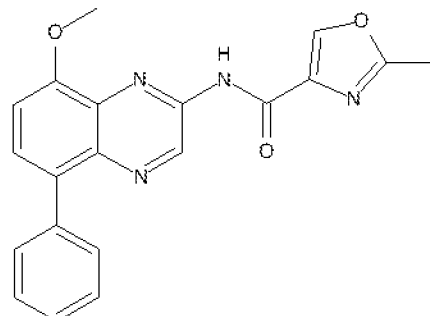
18	
19	
20	
21	

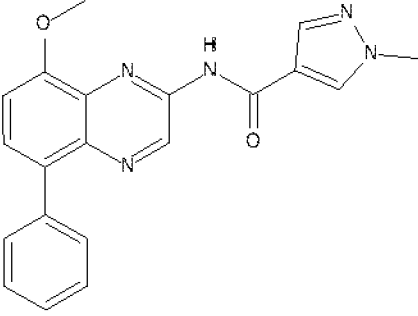
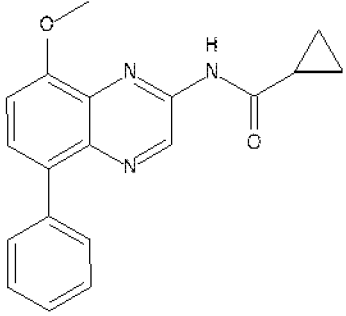
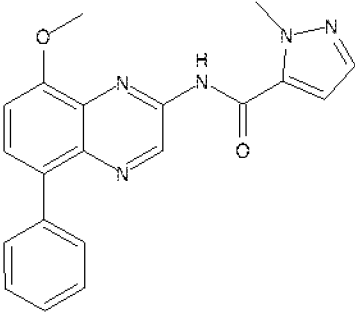
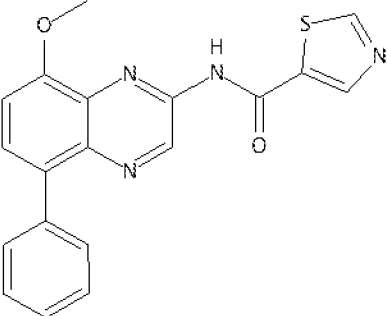
22	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(=O)N1C(C)(C)CO1)c3ccccc13</chem>
23	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(=O)N1C(C)(C)CO1)c3ccccc13</chem>
24	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(=O)N1C2(C)COCCO21)c3ccccc13</chem>
25	 <chem>COc1nc2c(ncn2C(=O)N1C2(C)COCCO21)c3ccccc13</chem>

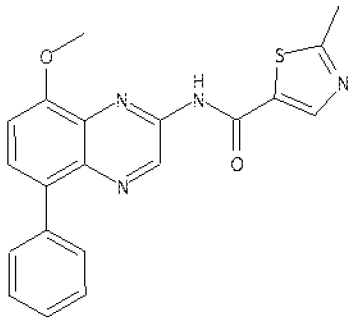
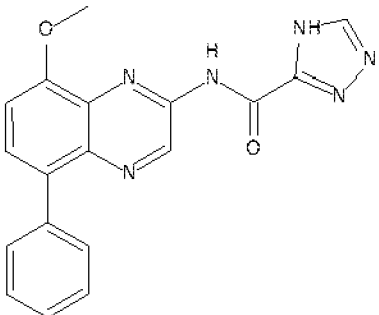
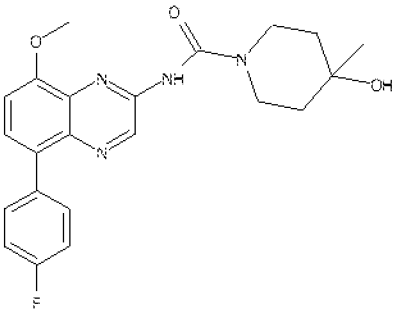
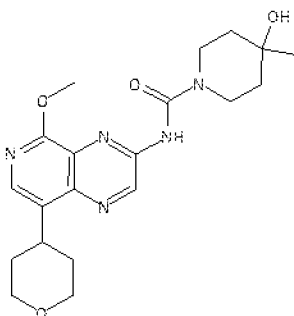
26	
27	
28	
29	

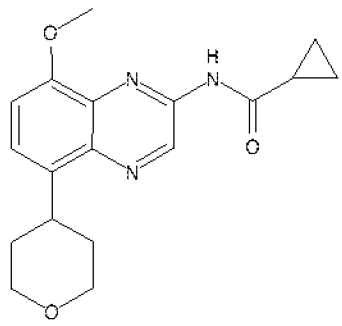
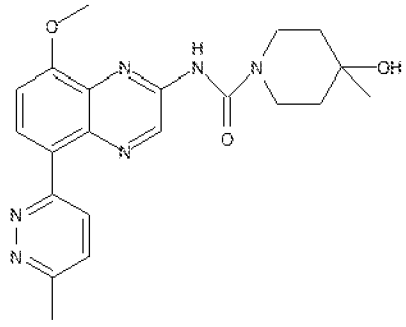
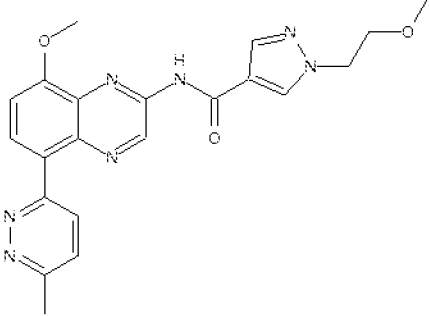
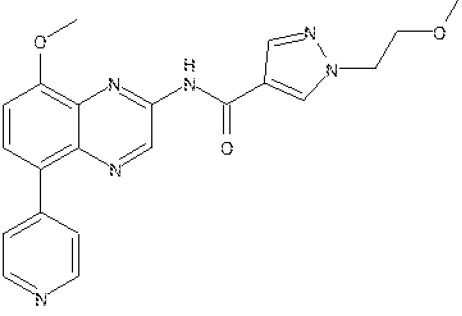
30	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)N3CCOC3)C=C12C4CCOCC4</chem>
32	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)C(F)(F)F)C=C12C4CCOCC4</chem>
33	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)Nc3ccc(CN(C)C)cc3)C=C12c4ccccc4</chem>
34	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)N3CC(C#C)CC3)C=C12c4ccccc4</chem>

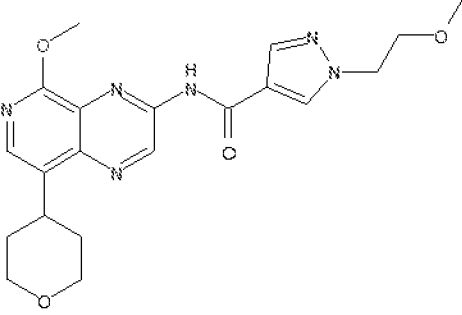
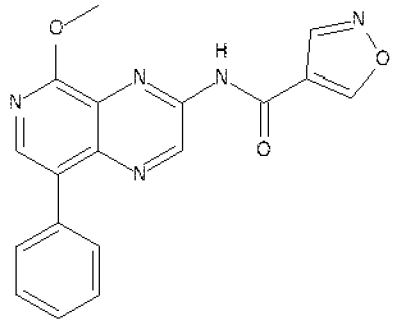
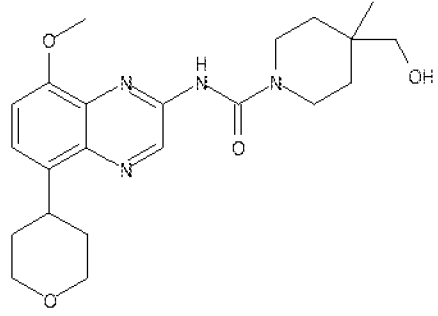
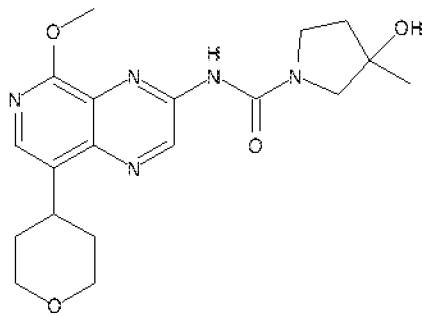
<p>35</p>	
<p>36</p>	
<p>37</p>	
<p>39</p>	

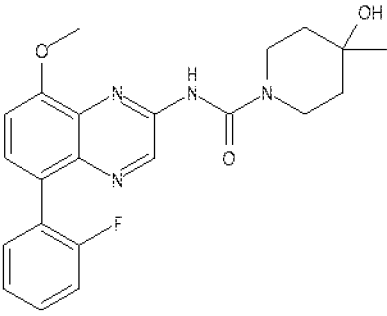
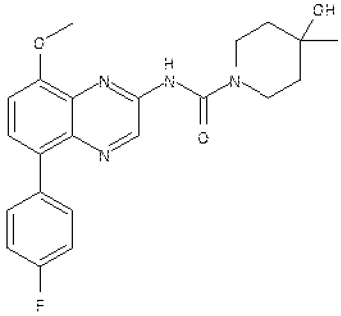
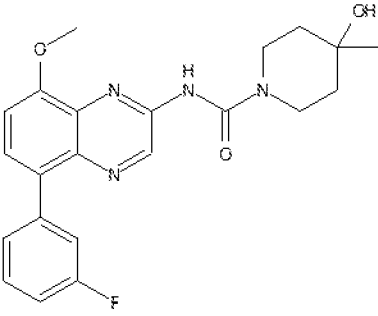
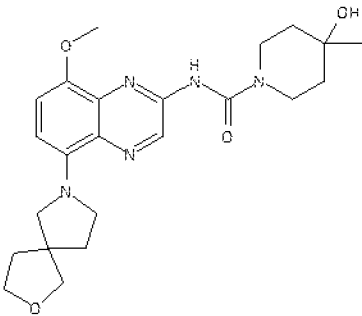
40	
41	
42	
43	

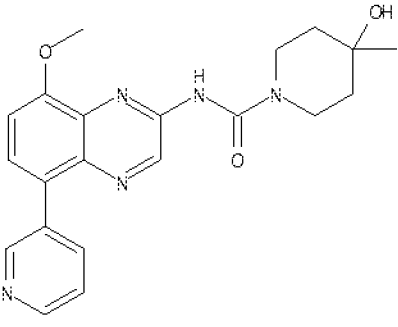
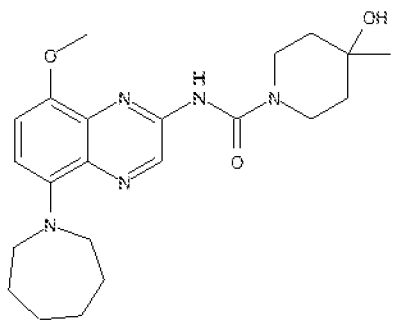
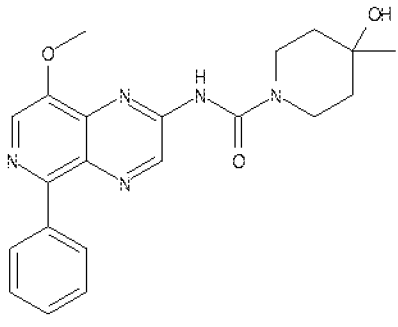
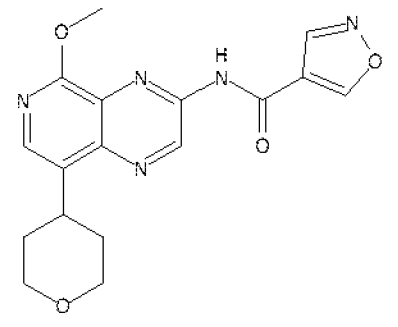
44	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)c3cn(C)n3)cn2-c4ccccc4</chem>
45	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)C3CC3)cn2-c4ccccc4</chem>
46	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)c3n(C)n3)cn2-c4ccccc4</chem>
47	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)c3scn3)cn2-c4ccccc4</chem>

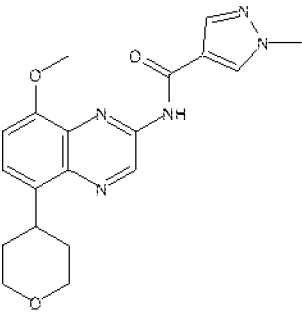
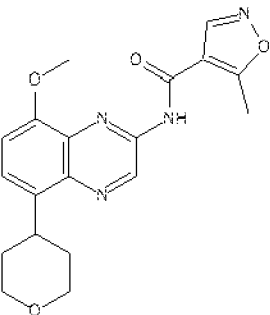
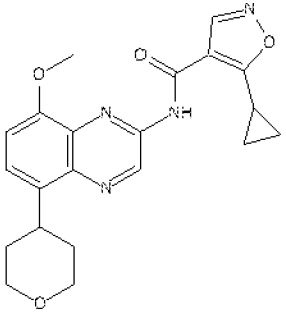
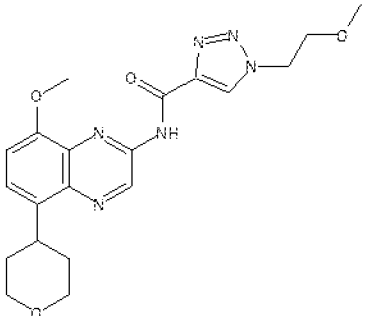
48	
49	
50	
51	

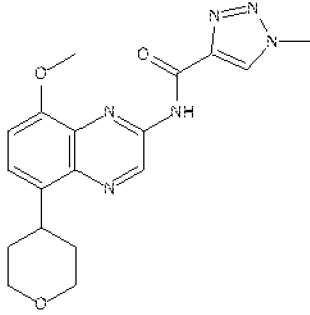
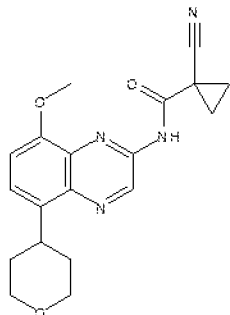
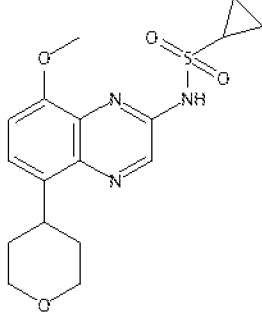
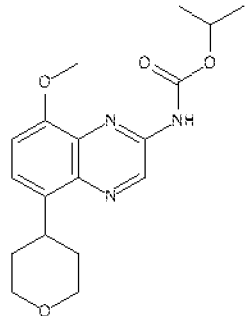
52	 <chem>COc1ccc2nc(C(=O)NCC3CC3)cnc2c1C4CCOCC4</chem>
53	 <chem>COc1ccc2nc(C(=O)N3CC(C)(O)CCN3)cnc2c1C4=CN=CN=C4</chem>
54	 <chem>COc1ccc2nc(C(=O)N3C=CN(C3)CCOC)cnc2c1C4=NN=CN=C4</chem>
55	 <chem>COc1ccc2nc(C(=O)N3C=CN(C3)CCOC)cnc2c1C4=CC=NC=C4</chem>

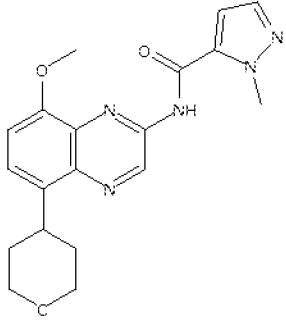
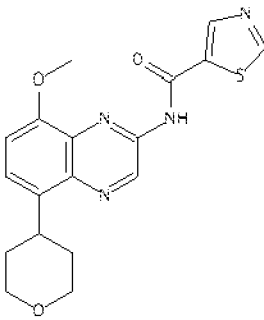
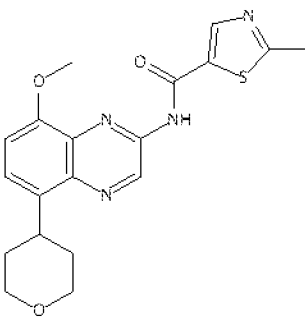
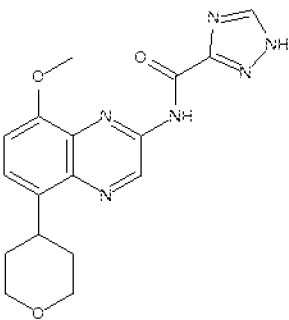
56	
57	
58	
59	

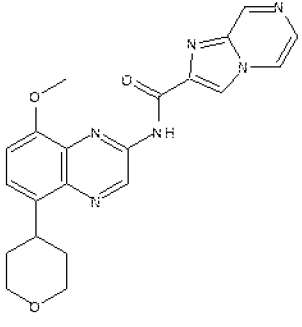
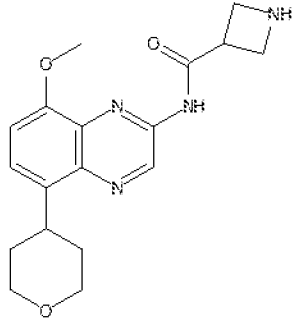
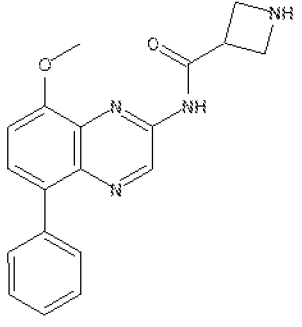
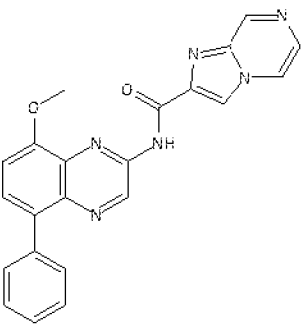
60	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)N3CC(C)(C)CC(O)C3)C2=C1c4ccccc4F</chem>
61	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)N3CC(C)(C)CC(O)C3)C2=C1c4ccc(F)cc4</chem>
62	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)N3CC(C)(C)CC(O)C3)C2=C1c4cccc(F)c4</chem>
63	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)N3CC(C)(C)CC(O)C3)C2=C1N4CC5CCOC5N4</chem>

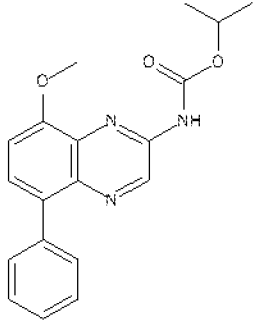
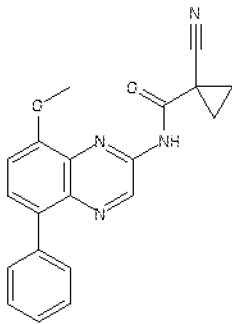
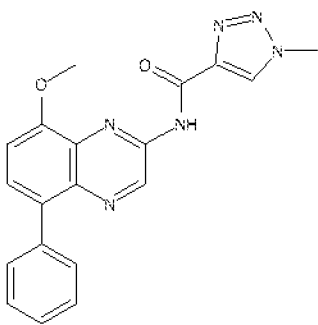
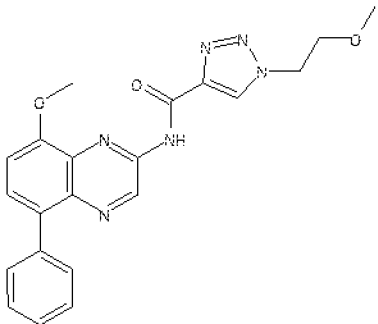
64	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C(=O)N3CC(C)(O)CC3)c4cccnc4</chem>
65	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C(=O)N3CC(C)(O)CC3)c4ccncc4</chem>
66	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C(=O)N3CC(C)(O)CC3)c4ccccc4</chem>
67	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N(C(=O)N3C=CN=C3O)c4ccncc4</chem>

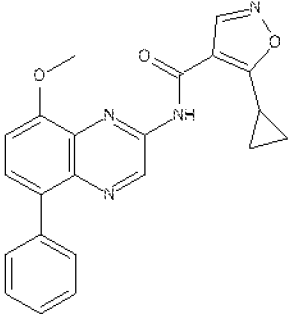
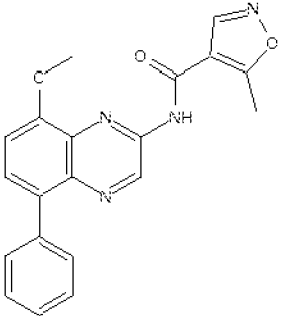
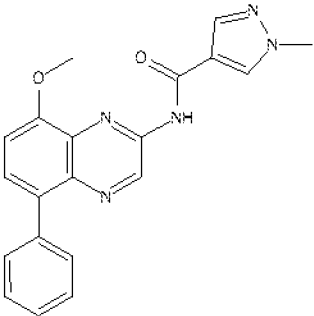
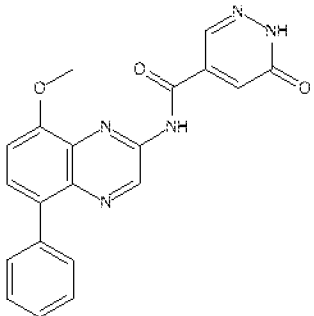
68	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C)C=C4</chem>
69	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C)C=O4</chem>
70	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=NC(C5CC5)C=O4</chem>
71	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C5=CN=CN5)CCOC</chem>

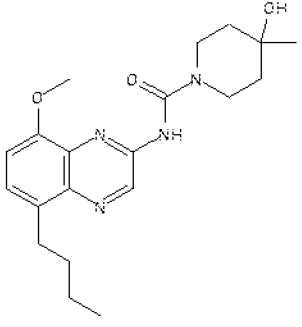
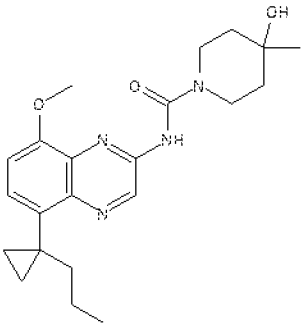
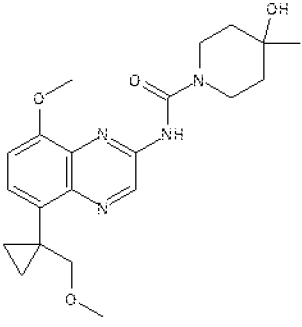
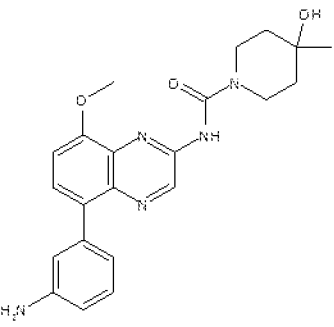
72	 <chem>COC1=CC=C2N=C(NC(=O)N3C=CN(C)=N3)C=N2C1C4CCOCC4</chem>
73	 <chem>COC1=CC=C2N=C(NC(=O)N3CC3)C=N2C1C4CCOCC4</chem>
74	 <chem>COC1=CC=C2N=C(NC(=O)S(=O)(=O)N3CC3)C=N2C1C4CCOCC4</chem>
75	 <chem>CC(C)NC(=O)N1C=NC2=C(N1)C=C(OC)C=C2C3CCOCC3</chem>

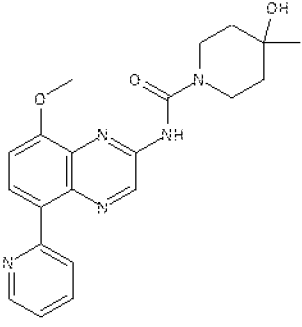
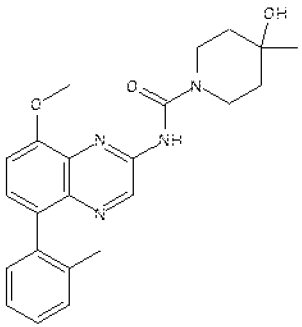
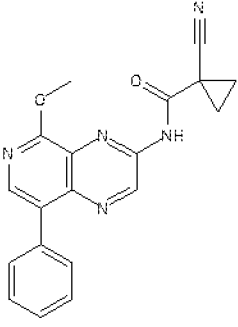
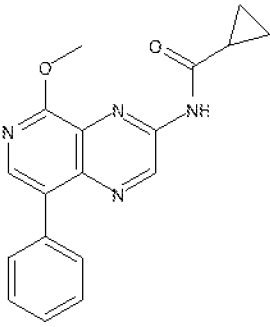
76	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(C1)C3CCCCC3NC(=O)C4=CN(C)C=C4</chem>
77	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(C1)C3OCCO3NC(=O)C4=NSC=C4</chem>
78	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(C1)C3OCCO3NC(=O)C4=SC(C)=CN4</chem>
79	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C(C1)C3OCCO3NC(=O)C4=CN=CN4</chem>

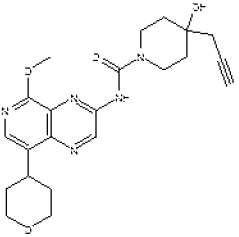
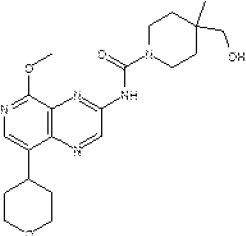
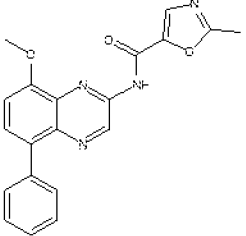
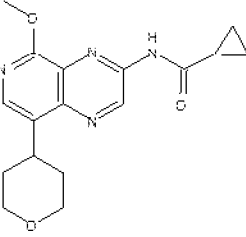
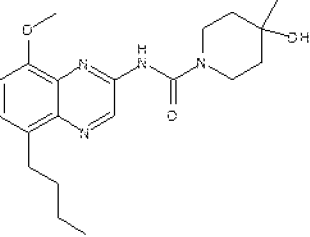
81	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)N3C=NC4=CC=CN34C5CCOCC5</chem>
82	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)N3CCCN3C4CCOCC4</chem>
83	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)N3CCCN3C4=CC=CC=C4</chem>
84	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)N3C=NC4=CC=CN34C5=CC=CC=C5</chem>

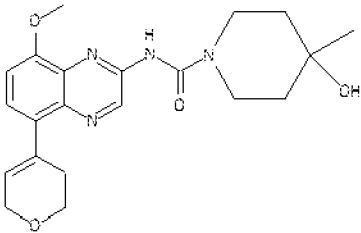
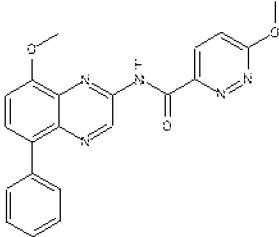
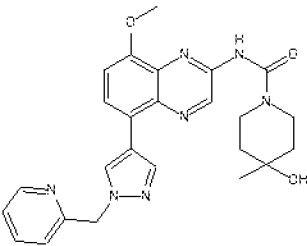
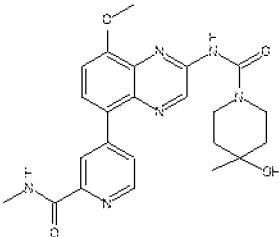
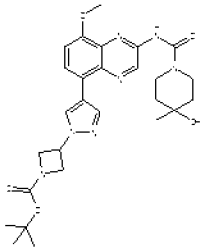
86	 <chem>CC(C)OC(=O)Nc1nc2cc(OC)c(c2n1)C3=CC=CC=C3</chem>
88	 <chem>N#CC1CC1C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(c3n2)C4=CC=CC=C4</chem>
89	 <chem>Cn1cncn1C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(c3n2)C4=CC=CC=C4</chem>
90	 <chem>COCNCCn1cncn1C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(c3n2)C4=CC=CC=C4</chem>

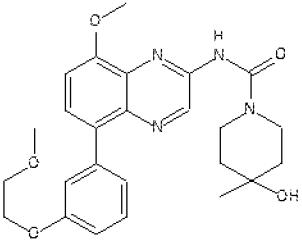
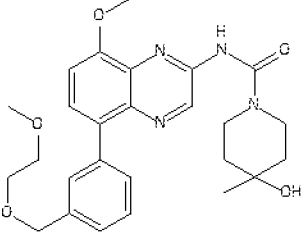
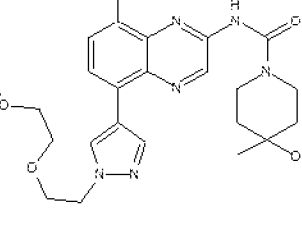
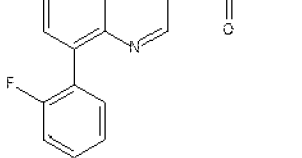
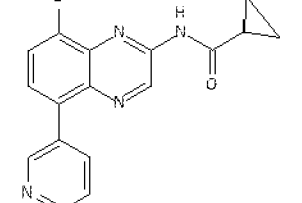
91	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)c4oc[nH]4C5CC5</chem>
92	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)c4oc[nH]4C</chem>
93	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)c4oc[nH]4C</chem>
94	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)c4cc[nH]c4=O</chem>

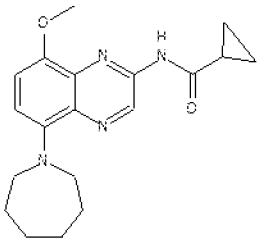
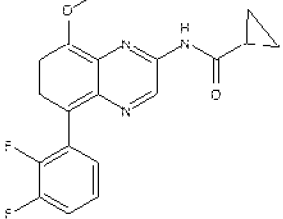
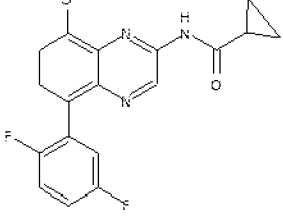
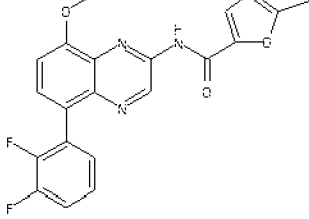
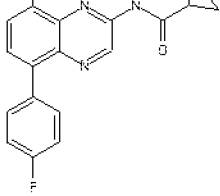
95	
96	
97	
98	

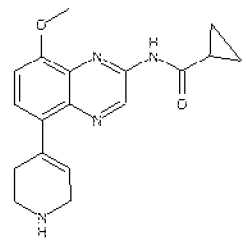
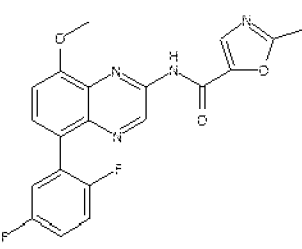
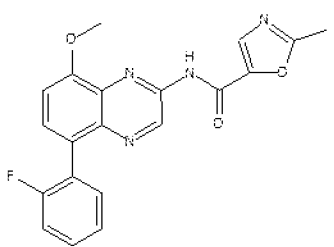
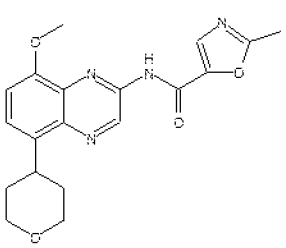
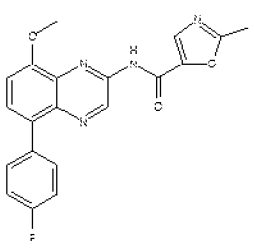
99	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NC(=O)N3CC(C)CC(O)C3c4cccnc4</chem>
100	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NC(=O)N3CC(C)CC(O)C3c4ccccc4C</chem>
101	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NC(=O)N3CC3C#Nc4ccccc4</chem>
102	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2NC(=O)N3CC3c4ccccc4</chem>

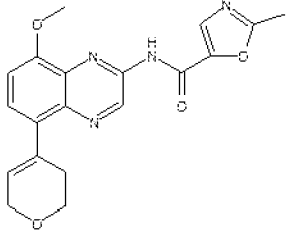
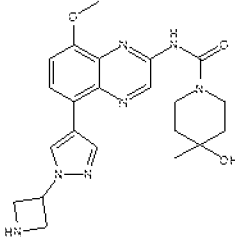
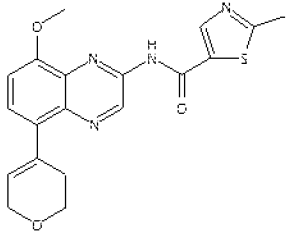
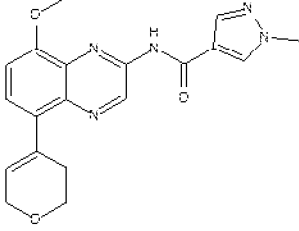
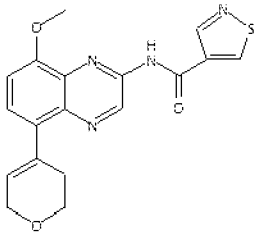
103	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3CCCCC3C(=O)N4CCCCC4C#CC5O</chem>
104	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3CCCCC3C(=O)N4CCCC(C)C4O</chem>
105	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CC=CC=C3C(=O)N4C=CN(C)C4</chem>
106	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3CCCCC3C(=O)N4CC4</chem>
108	 <chem>COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3CCCCC3C(=O)N4CCCCC4CCCC</chem>

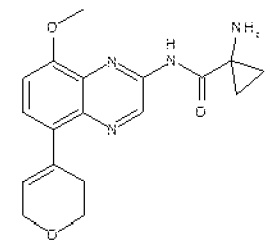
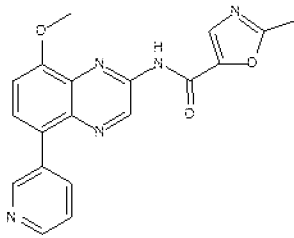
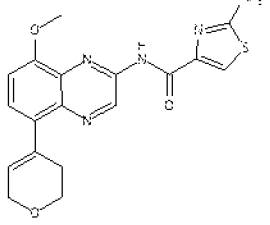
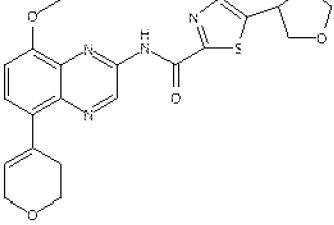
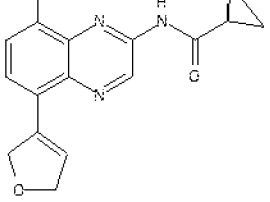
109	
113	
114	
115	
116	

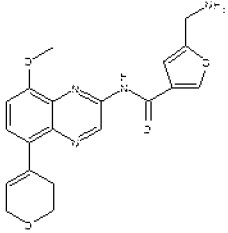
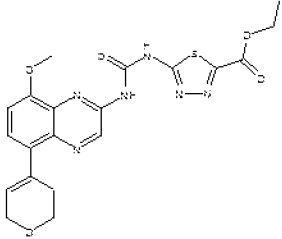
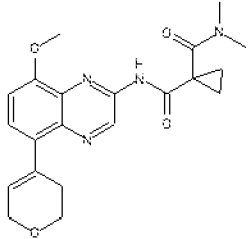
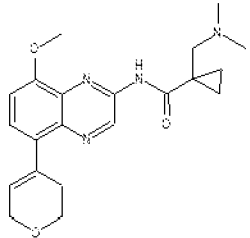
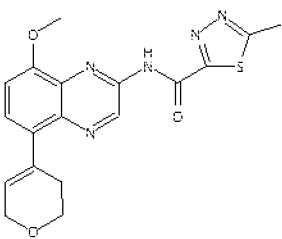
117	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC3=NC=NC=C3N2C(=O)N4CC(C)(C)CC(O)4)C5=CC=C(C=C5)C6OCCOC6</chem>
118	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC3=NC=NC=C3N2C(=O)N4CC(C)(C)CC(O)4)C5=CC=C(C=C5)COCCOC5</chem>
119	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC3=NC=NC=C3N2C(=O)N4CC(C)(C)CC(O)4)C5=CN=C(C=C5)C6OCCOC6</chem>
120	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC3=NC=NC=C3N2C(=O)N4CC4)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
121	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC3=NC=NC=C3N2C(=O)N4CC4)C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=CC6</chem>

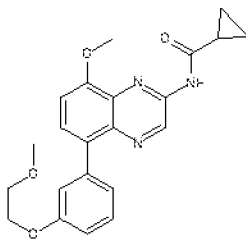
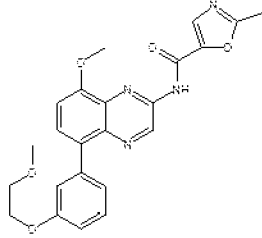
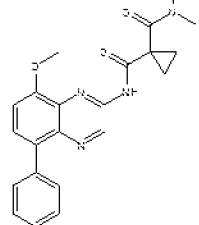
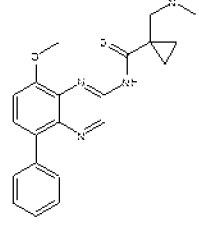
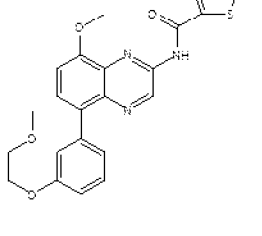
122	 <chem>COc1nc2nc(NC(=O)C3CC3)cnc2c1N4CCCCC4</chem>
123	 <chem>COc1nc2nc(NC(=O)C3CC3)cnc2c1c4cc(F)c(F)cc4</chem>
124	 <chem>COc1nc2nc(NC(=O)C3CC3)cnc2c1c4cc(F)c(F)cc4</chem>
125	 <chem>COc1nc2nc(NC(=O)c3c[nH]c3C)cnc2c1c4cc(F)c(F)cc4</chem>
126	 <chem>COc1nc2nc(NC(=O)C3CC3)cnc2c1c4ccc(F)cc4</chem>

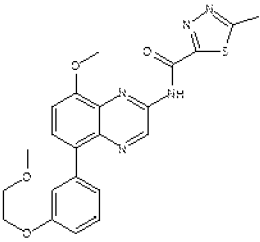
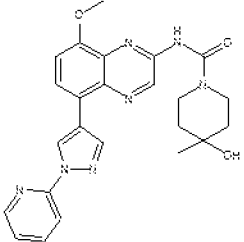
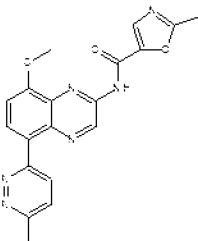
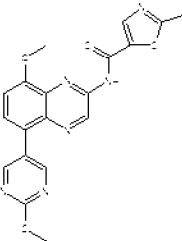
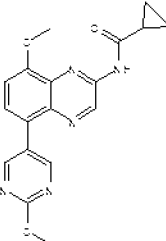
127	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=CN=C2N1C3CCNCC3)NC(=O)C4CC4</chem>
128	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=CN=C2N1C3=CC=C(C=C3)F)NC(=O)C4=CN(C)C=O4</chem>
129	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=CN=C2N1C3=CC=C(C=C3)F)NC(=O)C4=CN(C)C=O4</chem>
130	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=CN=C2N1C3CCNCC3)NC(=O)C4=CN(C)C=O4</chem>
131	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=CN=C2N1C3=CC=C(C=C3)F)NC(=O)C4=CN(C)C=O4</chem>

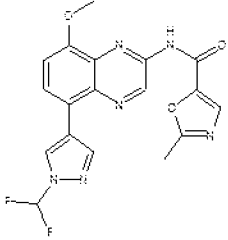
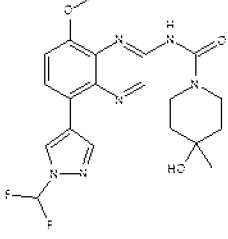
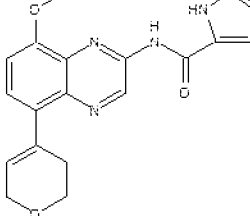
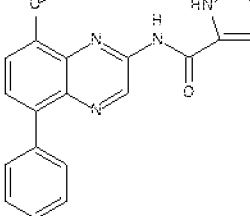
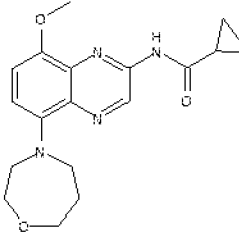
132	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)C3=CC=C(C)N3)C2=C1C4=CC=CC(=O)N4</chem>
133	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)N3CCN(C(C)O)CC3)C2=C1C4=CC=CN4</chem>
134	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)C3=CC=C(S)N3)C2=C1C4=CC=CC(=O)N4</chem>
135	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)C3=CC=C(C)N3)C2=C1C4=CC=CC(=O)N4</chem>
136	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(NC(=O)C3=CC=C(S)N3)C2=C1C4=CC=CC(=O)N4</chem>

137	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OC(=O)N4CC4</chem>
138	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=NC=C3OC(=O)N4C=CC(=O)N4C</chem>
139	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OC(=O)N4C=CC(=O)N4C(F)F</chem>
140	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OC(=O)N4C=CC(=O)N4C5=CC=CO5</chem>
141	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OC(=O)N4CC4C5=CC=CO5</chem>

142	
143	
144	
145	
146	

147	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC=C2)C3=CC=C(C=C3)C4OCCOC4C5CC5C(=O)NC6CC6</chem>
148	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC=C2)C3=CC=C(C=C3)C4OCCOC4C5=CN(C)C=O5C(=O)NC6CC6</chem>
149	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC=C2)C3=CC=CC=C3C4C(=O)NC5CC5C(=O)NC6CC6</chem>
150	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC=C2)C3=CC=CC=C3C4C(=O)NC5CC5C(=O)NC6CC6N(C)C</chem>
151	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC=C2)C3=CC=C(C=C3)C4OCCOC4C5=CN(C)C=O5C(=O)NC6CC6</chem>

<p>152</p>	
<p>153</p>	
<p>154</p>	
<p>155</p>	
<p>156</p>	

157	
158	
159	
160	
161	

ES 2 964 026 T3

N.º	PM	[M+H] +1
1	251,29	252
2	392,46	393
3	255,28	256
4	441,49	442
5	400,48	401
6	396,45	397
7	401,46	402
8	441,49	442
9	421,50	422
10	424,50	425
11	408,46	409
12	420,51	422
13	412,49	413
14	393,44	394
15	386,45	387
16	368,39	369
17	414,50	416
18	432,50	433
19	395,42	396
20	411,46	412
21	416,48	417
22	378,43	379
23	406,48	407
24	418,49	419

ES 2 964 026 T3

25	404,47	405
26	424,48	425
27	393,44	394
28	379,42	380
29	407,47	408
30	426,51	428
31	301,34	302
32	355,31	356
33	413,48	414
34	417,47	418
35	400,44	401
36	404,43	405
37	381,39	382
38	259,31	260
39	386,45	387
40	386,45	387
41	406,48	407
42	403,44	404
43	360,37	361
44	359,39	360
45	319,36	320
46	359,39	360
47	362,41	363

ES 2 964 026 T3

48	376,44	377
49	346,35	347
50	410,45	411
51	401,46	402
52	327,38	328
53	408,46	409
54	419,44	420
55	404,43	405
56	412,45	413
57	347,33	348
58	414,51	416
59	387,44	388
60	410,45	411
61	410,45	411
62	410,45	411
63	441,53	443
64	393,45	394
65	413,52	415
66	393,45	394
67	355,35	356
68	367,41	368
69	368,39	369
70	394,43	395

ES 2 964 026 T3

71	412,45	413
72	368,40	369
73	352,39	353
74	363,44	364
75	345,40	346
76	367,41	368
77	370,43	371
78	384,46	385
79	354,37	355
80	417,49	418
81	404,43	405
82	342,40	343
83	334,38	335
84	396,41	397
85	409,47	410
86	337,38	338
87	355,42	356
88	344,37	345
89	360,38	361
90	404,43	405
91	386,41	387
92	360,37	361
93	359,39	360

ES 2 964 026 T3

94	373,37	374
95	372,47	373
96	398,51	400
97	400,48	401
98	407,47	408
99	393,45	394
100	406,49	407
101	345,36	346
102	320,35	321
103	425,49	426
104	415,49	416
105	360,37	361
106	328,37	329
107	372,47	373
108	372,47	373
109	398,46	399
110	410,45	411
111	410,45	411
112	393,44	394
113	387,40	388
114	473,53	475
115	450,50	451
116	537,62	539

ES 2 964 026 T3

117	466,54	468
118	480,56	482
119	484,55	486
120	337,35	338
121	320,35	321
122	340,42	341
123	355,34	356
124	355,34	356
125	396,35	397
126	337,35	338
127	324,38	325
128	396,35	397
129	378,36	379
130	368,39	369
131	378,36	379
132	366,38	367
133	437,50	439
134	382,44	383
135	365,39	366
136	368,42	369
137	340,38	341
138	361,36	362
139	383,43	384

ES 2 964 026 T3

140	438,51	440
141	311,34	312
142	380,40	381
143	456,48	457
144	396,44	397
145	382,46	383
146	383,43	384
147	393,44	394
148	434,45	435
149	390,44	391
150	376,46	377
151	450,52	452
152	451,50	453
153	459,51	461
154	376,37	377
155	392,37	393
156	351,36	352
157	400,34	401
158	432,43	433
159	351,36	352
160	345,36	346
161	342,40	343

Tabla 3: Perfiles de RMN de los compuestos de la presente invención

Los números incluidos en la tabla se corresponden con la numeración de los compuestos descritos en la tabla 2

N.º	RMN
2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,94 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 3H), 7,49 – 7,33 (m, 3H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 – 3,77 (m, 2H), 3,35 – 3,23 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11,79 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,78 – 3,74 (m, 4H), 3,67 – 3,63 (m, 4H).
6	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 10,28 – 9,85 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
7	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 10,15 – 9,94 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 7H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 3,53 – 3,36 (m, 4H), 3,35 – 3,23 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
8	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11,48 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,88 – 8,87 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74 – 3,71 (m, 4H), 3,69 – 3,65 (m, 4H).
9	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) 11,65 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,38-7,92 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,76-3,61 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,98-1,64 (m, 4H).
10	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,98 – 9,85 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 – 3,85 (m, 3H), 3,55 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,82 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 4H), 1,66 (td, J = 12,8, 4,5 Hz, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H).
12	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11,61 (s, 1H), 10,49 – 10,42 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,22 – 8,19 (m, 2H), 7,73 – 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 – 3,98 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,89 – 1,75 (m, 4H).
13	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,64 – 9,44 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 2H), 3,61 – 3,46 (m, 8H), 1,95 – 1,70 (m, 8H).
14	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 10,14 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,97 – 8,94 (m, 2H), 8,42 – 8,39 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (dt, J = 13,4, 4,3 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
15	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,55-9,45 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,53-8,36 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 6H), 1,88-1,71 (m, 6H), 1,31 (s, 3H).
16	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 10,57 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02- 3,96 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95- 3,88 (m, 1H), 3,56 (td, J = 11,3, 2,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,88- 1,72 (m, 4H).
17	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,95-9,86 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 3H).

ES 2 964 026 T3

18	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 10,13 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 4H), 4,33-4,28 (m, 4H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 1,84-1,71 (m, 4H).
19	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 11,06 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 4H).
20	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 11,20 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,24-8,23 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 4H).
21	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,98 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,82 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,67 (td, J = 12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H).
22	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,55 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 3H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 - 3,29 (m, 4H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).
23	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,92 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,75 (dt, J = 13,5, 4,8 Hz, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 2H), 0,92 (s, 3H).
24	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,62 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,68 - 3,41 (m, 8H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,54 - 1,49 (m, 4H).
25	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,69 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,74 - 3,40 (m, 6H), 1,97 - 1,82 (m, 4H).
26	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,27 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 3H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 4H), 4,37 - 4,24 (m, 4H), 3,99 (s, 3H).
27	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) 10,23 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
28	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) 9,88 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,83-3,36 (m, 4H), 2,01-1,73 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).
29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) 10,24 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 4,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,76 (dt, J = 13,5, 4,9 Hz, 2H), 3,31- 3,24 (m, 1H), 3,20 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,57-1,37 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,93 (s, 3H).
30	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) ppm= 9,65 - 9,51 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (tt, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 4H), 3,67 - 3,27 (m, 4H), 1,87 - 1,76 (m, 4H), 1,76 - 1,71 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 4H).
31	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm= 11,24 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 4H).

ES 2 964 026 T3

32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,52 (s, 1H), 8,08 - 7,69 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,51 (td, J = 11,6, 2,2 Hz, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,65 (m, 2H).
33	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,44 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 4,15 (s, 3H), 3,52 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).
34	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,05-3,87 (m, 2H), 3,20 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,67 (td, J = 12,4, 11,4, 4,0 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 13,2 Hz, 2H).
35	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,78 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 2H), 7,54-7,42 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 4,14 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H).
36	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,47 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H).
37	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,38 \hat{a} €" 13,34 (m, 1H), 11,96 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 \hat{a} €" 3,97 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 \hat{a} €" 3,90 (m, 1H), 3,57 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 1,87 \hat{a} €" 1,74 (m, 4H).
41	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,02 - 9,90 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,51 - 1,45 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
42	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,24 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H).
43	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,64 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).
44	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,23 - 11,21 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,55 - 8,53 (m, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
45	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,59 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 0,94 - 0,85 (m, 4H).
46	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,54 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,03 (s, 3H).
47	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,92 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,39 - 9,37 (m, 1H), 9,03 - 9,00 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).
48	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).
49	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 14,99 - 14,73 (m, 1H), 10,75 - 10,59 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,85 - 8,72 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

ES 2 964 026 T3

50	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 10,03 - 9,90 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (dt, J = 13,1, 4,2 Hz, 2H), 3,36 - 3,22 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO, ppm): 10,1 (s,1H), 9,39 (s,1H), 8,03 (s,1H), 4,36(s,1H), 4,04 (s,3H), 3,99-3,96 (m,2H), 3,82-3,79 (m,2H), 3,70-3,64 (m,1H), 3,55-3,50 (m,2H), 3,29-3,25 (m,2H), 1,91-1,73 (m,4H), 1,55-1,45 (m,4H), 1,15 (s,3H).
52	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,54 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 4H).
56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,41 (s,1H), 9,83 (s,1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,35 (t, J=5,2, 2H), 4,06-3,97 (m, 5H), 3,74-3,68 (m, 3H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,26 (s,3H), 1,95-1,75 (m,4H).
60	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 10,13 - 9,88 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
62	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,15 - 9,91 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
64	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 10,13 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,22 - 9,20 (m, 1H), 8,91 - 8,88 (m, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
65	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,87 - 11,24 (m, 1H), 10,29 - 10,21 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,16 - 7,79 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 - 3,66 (m, 6H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,79 - 1,72 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
68	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,22 - 11,18 (m, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,54 - 8,52 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 - 3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 4H).
71	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,98 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 4H).
78	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 4H).
86	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 10,80 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,96 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
88	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,26 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 2H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,85 - 1,83 (m, 2H), 1,76 - 1,74 (m, 2H).
89	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 10,96 - 10,90 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,04 (s, 3H).

ES 2 964 026 T3

90	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 4,68 – 4,65 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,82 – 3,79 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).
94	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 13,38 – 13,32 (m, 1H), 11,98 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 3H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).
102	RMN ¹ H (400M Hz, DMSO, ppm): 11,82 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,65 (t, J=0,8, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 0,92-0,91 (m, 4H).
103	RMN ¹ H (400M Hz, DMSO, ppm): 10,19 (s,1H), 9,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 - 3,88 (m, 4H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,19 (t, J=12,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J=2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J=2,7 Hz, 2H), 1,88 (dd, J=12,4, 4,2 Hz, 2H), 1,78 (d, J=12,6 Hz, 2H), 1,66 (td, J=12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,54 (d, J=13,3Hz, 2H).
104	RMN ¹ H (400M Hz, DMSO, ppm): 10,15 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,56 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (dd, J=11,2, 4,1 Hz, 2H), 3,74 (dd, J=11,9, 6,9 Hz, 2H), 3,66 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,53 (d, J=2,2 Hz, 2H), 3,27 (d, J=10,3 Hz, 2H), 3,19 (d, J=5,5 Hz, 2H), 1,88 (dd, J=12,4, 4,2 Hz, 2H), 1,79 - 1,76 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,31-1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 3H).
105	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,66 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
106	RMN ¹ H (400M Hz, DMSO, ppm): 11,74 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 4H), 0,91-0,95 (m, 4H).
107	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,62 - 9,55 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (dt, J = 12,6, 4,0 Hz, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 4H), 1,33 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
108	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,02 - 9,82 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (dt, J = 13,8, 4,5 Hz, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,33 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
110	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,64 – 9,56 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 3H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).
111	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 9,60 – 9,51 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 1,48 – 1,41 (m, 4H), 1,13 (s, 3H).
112	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 9,91 (s, 1H), 9,37 – 9,36 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,94 – 8,92 (m, 1H), 8,89 – 8,87 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,23 – 3,18 (m, 2H), 1,91 – 1,87 (m, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,65 (s, 3H).
113	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,12 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 3H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).

ES 2 964 026 T3

114	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,98 - 9,94 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,62 - 8,61 (m, 1H), 8,56 - 8,54 (m, 1H), 8,15 - 8,14 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
115	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 10,05 - 10,02 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,80 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 8,70 - 8,67 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
116	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 9,95 - 9,92 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,55 - 8,54 (m, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 3H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,16 (s, 3H).
117	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,00 - 9,95 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,70 - 3,67 (m, 2H), 3,33 - 3,32 (m, 3H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
118	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,00 - 9,95 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,61 - 3,59 (m, 2H), 3,51 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
119	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 9,96 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 - 3,79 (m, 4H), 3,55 - 3,53 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,52 - 1,46 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
120	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,60 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 4H).
121	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,67 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,21 - 9,19 (m, 1H), 8,89 - 8,86 (m, 1H), 8,82 (dt, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,13 (quint, J = 6,3 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,1 Hz, 4H).
122	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,78 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 5H), 1,79 - 1,74 (m, 4H), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 4H).
123	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,65 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 0,92 - 0,86 (m, 4H).
124	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,62 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 0,93 - 0,85 (m, 4H).
125	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,73 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
126	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,61 - 11,58 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 4H).

ES 2 964 026 T3

127	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,60 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,28 – 9,21 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,99 – 5,96 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 3,36 – 3,29 (m, 2H), 2,91 – 2,85 (m, 2H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 0,93 – 0,86 (m, 4H).
128	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,70 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
129	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,73 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
130	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,56 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 4H).
131	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,72 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
132	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 - 6,02 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).
133	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,12 - 9,94 (m, 1H), 9,50 - 9,42 (m, 1H), 9,40 - 9,33 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (quint, J = 7,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
134	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,82 - 11,76 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 - 6,01 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,67 - 2,61 (m, 2H).
135	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,22 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,54 – 8,53 (m, 1H), 8,22 – 8,21 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 – 6,01 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,68 – 2,62 (m, 2H).
136	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,72 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,27 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,69 – 2,63 (m, 2H).
137	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 10,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,88 – 8,80 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 – 6,00 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,66 – 2,61 (m, 2H), 1,83 – 1,78 (m, 2H), 1,50 – 1,45 (m, 2H).
138	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,83 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,24 – 9,21 (m, 1H), 8,92 – 8,88 (m, 1H), 8,84 – 8,80 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
139	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,55 – 10,47 (m, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 2H).
140	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,80 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 – 3,79 (m, 6H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H).

ES 2 964 026 T3

141	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,58 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 5,12 – 5,08 (m, 2H), 4,80 – 4,76 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 4H).
142	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,42 - 11,39 (m, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,73 - 8,72 (m, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 6,05 - 6,02 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,8 Hz, 2H), 4,15 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H).
143	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 13,32 – 13,16 (m, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 – 2,61 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
144	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 10,55 – 10,49 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,03 – 6,00 (m, 1H), 4,25 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,08 – 2,68 (m, 6H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 1,61 – 1,57 (m, 2H), 1,31 – 1,27 (m, 2H).
145	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 10,83 (s, 1H), 9,68 – 9,59 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 – 6,00 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 2H), 1,60 – 1,56 (m, 2H), 1,25 – 1,21 (m, 2H).
146	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,27 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,63 (m, 2H).
147	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,59 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 2H), 6,97 – 6,94 (m, 1H), 4,16 – 4,12 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 4H).
148	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,68 – 11,64 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,19 – 7,17 (m, 2H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 4,16 – 4,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
149	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,58 – 10,51 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,09 – 2,85 (m, 6H), 1,61 – 1,58 (m, 2H), 1,31 – 1,28 (m, 2H).
150	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,87 – 10,85 (m, 1H), 9,69 – 9,61 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,61 – 1,57 (m, 2H), 1,25 – 1,22 (m, 2H).
151	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,82 – 11,77 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 4,16 – 4,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).
152	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,61 – 11,59 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 4,17 – 4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,70 – 3,68 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).
153	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,03 – 9,95 (m, 1H), 9,36 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,35 – 9,32 (m, 1H), 8,54 – 8,52 (m, 1H), 8,50 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 – 3,80 (m, 2H), 3,35 – 3,27 (m, 2H), 1,54 – 1,46 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).
154	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,81 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

156	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,64 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 4H).
157	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,72 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 59,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
158	RMN ¹ H (700 MHz, DMSO-d6) d 10,03 – 10,00 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 59,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 – 3,80 (m, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 2H), 1,52 – 1,46 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
160	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,79 - 10,66 (m, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,37 - 8,17 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).
161	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,66 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,74 – 7,48 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 4H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,94 – 0,87 (m, 4H).

Ejemplo 2: Preparación de los compuestos de la presente invención y métodos analíticos

Todos los solventes utilizados estaban disponibles en el mercado y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones típicamente se desarrollaron utilizando solventes anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. En general, la cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice 60 (tamaño de partícula de 0,035-0,070 mm).

Todos los experimentos de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBFO a 400 MHz para la RMN de protón o un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 300 equipado con una sonda Bruker 300 BBFO a 300 MHz para la RMN de protón. Todos los solventes deuterados contenían típicamente tetrametilsilano del 0,03 al 0,05 % v/v, que se utilizó como la señal de referencia (establecido a ppm = 0,00 tanto para ¹H como para ¹³C).

Los análisis de CL-EM se llevaron a cabo en un equipo SHIMADZU de CL-EM que consta de un sistema UFLC 20-AD y un detector de CL-EM 2020 MS o de Agilent Technologies serie 1200. La columna utilizada y las condiciones se describen en los diferentes métodos de HPLC. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal indicado. El detector de matriz de diodos se exploró de 200 a 400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electropulverización (ES) operado en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se exploró entre 90 y 900 m/z con un tiempo de exploración de 0,6 s.

1. N-[8-Metoxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
- a. 1-Bromo-4-metoxi-2,3-dinitro-benceno

En un matraz de fondo redondo de 250 ml con tres bocas se colocó 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenceno (50,0 g; 205 mmol) en ácido sulfúrico (100 ml). Se añadió ácido nítrico (24 ml; 530 mmol) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y la reacción se detuvo con 1000 ml de agua en hielo. La solución se extrajo dos veces con 1000 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta sequedad. El material sin procesar se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo/hexano (2:3) para obtener 20,0 g (32 %) de 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitrobenceno como un sólido de color amarillo. Punto de fusión: 150-153 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H). HPLC/EM (pureza) 91 %. tR 1,73 min (método A). [M+H]⁺ 276,8, 278,9.

Procedimiento general para las reacciones de Suzuki:

- b. 4-(4-Metoxi-2,3-dinitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirano

En un reactor de 350 ml con depósito a presión purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocaron 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitrobenceno al 91 % (15,7 g; 51,4 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano al 95 % (13,7 g; 61,7 mmol), complejo Pd(dppf)Cl₂ diclorometano al 95 % (4,42 g; 5,14 mmol), carbonato de potasio (8,53 g; 61,7 mmol, disuelto en agua [12 ml]), etanol (31,6 ml) y tolueno (316 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/1) para obtener 13,0 g (86 %) de 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano como un sólido de color naranja. HPLC/EM (pureza) 95 %. tR 1,17 min (método B). [M+H]⁺ 281,2.

- c. 3-Metoxi-6-(tetrahidro-piran-4-il)-benceno-1,2-diamida

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó paladio/carbón al 10 % (4,00 g; 3,76 mmol), metanol (100 ml) y 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano al 95 % (10,5 g; 33,9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a 35 °C bajo atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se descartaron. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 70/30) para obtener 4,51 g (58 %) de 3-metoxi-6-(oxan-4-il)benzeno-1,2-diamina como un sólido de color amarillo. Punto de fusión: 116-117 °C. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 4H). HPLC/EM (pureza) 97 %. tR 1,01 min (método C). [M+H]⁺ 223,1.

Procedimiento general para la ciclación del anillo de quinoxalina
 d. 8-Metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-quinoxalin-2-ona
 Se disolvió 3-metoxi-6-(tetrahidro-piran-4-il)-benzeno-1,2-diamina al 97 % (3,41 g; 15,8 mmol) en metanol (80 ml), se añadió una solución de glioxilato de etilo al 50 % en tolueno (9,64 ml; 94,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el material sin procesar se trituró con acetato de etilo. El sólido formado se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo/ciclohexano) para obtener 1,62 g (31 %) de un sólido incoloro. HPLC/EM (pureza) 80 %. tR 1,79 min (método D). [M+H]⁺ 261,1.

Procedimiento general para introducir cloro
 e. 2-Cloro-8-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-quinoxalina
 Se disolvió 8-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-quinoxalin-2-ona al 80 % (1,62 g; 4,98 mmol) en cloruro de fosforilo (27,1 g; 177 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se repartió entre una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y diclorometano, y se agitó 1 h más a TA. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se evaporaron hasta sequedad para obtener 1,74 g (100 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 80 %. tR 2,36 min (método D). [M+H]⁺ 279,1.

Procedimiento general para la síntesis de aminoquinoxalinas
 f. 8-Metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-ilamina
 En un tubo a alta presión se disolvió 2-cloro-8-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-quinoxalina al 80 % (1,74 g; 4,98 mmol) en THF (20 ml). A esta mezcla se añadió una solución de amoníaco en agua al 32 % (60 ml) y yoduro de cobre(I) (500 mg; 2,62 mmol), el recipiente se selló y la mezcla se agitó a 140 °C durante 4 h (presión máx. 21 bares). Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo/ciclohexano) para obtener 1,00 g (60 %) de un sólido incoloro. HPLC/EM (pureza) 79 %. tR 1,71 min (método D). [M+H]⁺ 260,1.

Procedimiento general para la formación de amidas
 g. N-[8-Metoxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 Se disolvieron 8-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-ilamina al 79 % (100 mg; 0,305 mmol), ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico (67,4 mg; 0,396 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (75,9 mg; 0,396 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (53,5 mg; 0,396 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml). Se añadió N-etilidiisopropilamina (0,13 ml; 0,762 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó también a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetonitrilo/agua y las fracciones prepurificadas se purificaron de nuevo con diclorometano/agua para obtener 6,00 mg (5 %) del compuesto del título como un sólido de color beis claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm= 11,20 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,58 - 8,57 (m, 1H), 8,24 - 8,23 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 4H). HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 2,26 min (método D). [M+H]⁺ 272,1

2. 4-Hidroxi-N-[8-metoxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
 h. 4-(4-Metoxi-2,3-dinitro-fenil)piridina
 En un reactor de 350 ml con depósito a presión purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocaron 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitrobenzeno al 95 % (5,00 g; 17,2 mmol), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina al 95 % (4,44 g; 20,6 mmol), complejo Pd(dppf)Cl₂ diclorometano al 90 % (1,56 g; 1,72 mmol), carbonato de potasio (2,99 g; 20,6 mmol, disuelto en agua [2 ml]), etanol (10 ml) y tolueno (100 ml). La mezcla se agitó durante 15 h a 100 °C y tras enfriarla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 80/20) para obtener 4,01 g (81 %) de 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)piridina como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 95 %. tR 0,90 min (método E). [M+H]⁺ 276,1.

Procedimiento general para la reducción del grupo nitro
 i. 3-Metoxi-6-piridin-4-il-benzeno-1,2-diamida
 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó paladio/carbón al 10 % (2,13 g; 19,9 mmol), metanol (60 ml) y 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)piridina al 95 % (4,00 g; 13,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h bajo atmósfera de hidrógeno a TA. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se descartaron. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/MeOH, 95/5) para obtener 2,0 g (52 %) de 3-metoxi-6-

(piridina-4-il)benceno-1,2-diamina como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,33 (s, 4H), 3,78 (s, 3H). Punto de fusión: 165-166 °C; HPLC/EM (pureza) 91 %. tR 0,64 min (método A). [M+H]⁺ 216,0.

j. 8-Metoxi-5-piridin-4-il-1H-quinoxalin-2-ona

5 Se disolvieron 3-metoxi-6-piridin-4-il-benceno-1,2-diamina al 91 % (1,77 g; 7,48 mmol) y 3-metoxi-6-piridin-4-il-benceno-1,2-diamina al 93 % (2,00 g; 8,64 mmol) en metanol (80 ml), a continuación se añadió una solución de glioxilato de etilo al 50 % en tolueno (9,85 ml; 96,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con acetato de etilo para obtener un precipitado que (tras la filtración) se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida con gradiente de diclorometano/etanol para
10 obtener 1,80 g (44 %) del compuesto del título como un sólido incoloro. HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 1,43 min (método D). [M+H]⁺ 254,1.

k. 2-Cloro-8-metoxi-5-piridin-4-il-quinoxalina

15 Se disolvió 8-metoxi-5-piridin-4-il-1H-quinoxalin-2-ona (1,800 g; 7,107 mmol) en cloruro de fosforilo (32,7 g; 213 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se repartió entre una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y diclorometano y se agitó 1 h más a TA. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 870 mg (34 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 75 %. tR 1,89 min (método D). [M+H]⁺ 254,1.

l. 8-Metoxi-5-piridin-4-il-quinoxalin-2-ilamina

20 En un tubo a alta presión se disolvió 2-cloro-8-metoxi-5-piridin-4-il-quinoxalina al 75 % (870 mg; 2,40 mmol) en THF (20 ml). A esta mezcla se añadió una solución de amoníaco en agua al 32 % (50 ml) y yoduro de cobre(I) (229 mg; 1,20 mmol), el recipiente se selló y la mezcla se agitó a 140 °C durante 5 h (presión máx. 21 bares). Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo/ciclohexano) para obtener 140 mg (23 %) de un sólido incoloro. HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 1,33 min (método D). [M+H]⁺ 253,1.

25 Procedimiento general para la formación de urea

m. 4-Hidroxi-N-[8-metoxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida

Se resuspendió 8-metoxi-5-piridin-4-il-quinoxalin-2-ilamina (140 mg; 0,555 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (117 mg; 0,721 mmol) en diclorometano (4 ml) y se agitó a 70 °C durante 20 h. A continuación, se añadió 4-metilpiperidin-4-ol (83,1 mg; 0,721 mmol) a 70 °C y la mezcla se agitó durante 3 h más a 70 °C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de agua/acetonitrilo). Se añadieron
30 unas gotas de solución de HCl 1 N al producto contenido en los pocillos para obtener 21,0 mg (9 %) (tras la evaporación hasta sequedad) de la sal clorhidrato del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10,14 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,97 – 8,94 (m, 2H), 8,42 – 8,39 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (dt, J = 13,4, 4,3 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
35 HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 1,76 min (método D). [M+H]⁺ 394,2.

3. 4-Hidroxi-N-[5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida

n. 5-Bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-amina

40 Se añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico fumante (109 ml) y ácido sulfúrico concentrado (160 ml) en un matraz de fondo redondo que contenía 5-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (36,00 g; 177 mmol) con agitación a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y la reacción se detuvo en agua con hielo (400 ml). La mezcla se extrajo con DCM (4 veces con 500 ml cada vez). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-amina como un sólido de color amarillo (5,54 g; 13 %). EM: m/z = 249,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H),
45 3,88 (s, 3 H).

o. 2-Metoxi-3-nitro-5-fenilpiridin-4-amina

50 A una solución de 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-amina (4,95 g; 20,0 mmol) en dioxano (174 ml) se añadieron ácido fenilborónico (2,48 g; 20,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (652 mg; 0,80 mmol), carbonato de potasio (5,92 g; 42,9 mmol) y agua (37 ml) a temperatura ambiente. Tras burbujear nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos, esta se agitó durante 16 h a 80 °C. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 2-metoxi-3-nitro-5-fenilpiridin-4-amina como un sólido de color amarillo (3,96 g; 81 %). EM: m/z = 246,3 [M+H]⁺.

p. 2-Metoxi-5-fenilpiridin-3,4-diamina

55 En una solución de 2-metoxi-3-nitro-5-fenilpiridin-4-amina (3,96 g; 16,2 mmol) en MeOH (138 ml) se colocó paladio/carbón al 10 % (515 mg; 4,84 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. A continuación, el filtrado se concentró al vacío para obtener 2-metoxi-5-fenilpiridin-3,4-diamina como un líquido de color amarillento (3,37 g; 97 %). EM: m/z = 216,3 [M+H]⁺.

q. 5-Metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ol

A una solución de 2-metoxi-5-fenilpiridin-3,4-diamina (3,37 g; 15,6 mmol) en metanol (181 ml) se añadió 2-oxoacetato de etilo (10,86 g; 106 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a 80 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, esta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/éter de petróleo). Se recogieron dos regioisómeros y la primera fracción se identificó como 5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ol como un sólido de color amarillo (750 mg; 19 %). EM: m/z = 254,0 [M+H]⁺.

r. 4-Metilbenceno-1-sulfonato de 5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ilo

A una solución de 5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ol (750 mg; 2,97 mmol) en diclorometano (24 ml) se añadieron cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (616 mg; 3,25 mmol), 4-dimetilaminopiridina (39 mg; 0,28 mmol) y trietilamina (414 mg; 4,14 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y, a continuación, se detuvo la reacción con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 veces con 150 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il-4-metilbenceno-1-sulfonato como un sólido de color verde (806 mg; 67 %). EM: m/z = 408,2 [M+H]⁺.

s. 5-Metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-amina

A una solución de 5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il-4-metilbenceno-1-sulfonato (806 mg; 1,97 mmol) en dioxano (85 ml) se añadieron carbamato de *tert*-butilo (463 mg; 3,94 mmol), Pd(OAc)₂ (47 mg; 0,2 mmol), XPhos (198 mg; 0,39 mmol) y Cs₂CO₃ (966 mg; 2,97 mmol). Tras burbujear nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos, esta se agitó durante 16 h a 100 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-amina como un sólido de color negro (185 mg; 37 %). EM: m/z = 253,3 [M+H]⁺.

t. N-[5-Metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]fenilo

A una solución de 5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-amina (120 mg; 0,48 mmol) en THF (50 ml) se añadieron carbonato de sodio (252 mg; 2,38 mmol), clorofornato de fenilo (744 mg; 4,76 mmol) y piridina (188 mg; 2,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 h a 50 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener N-[5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]carbamato de fenilo como un sólido de color blanco (300 mg sin procesar). EM: m/z = 373,2 [M+H]⁺.

u. 4-Hidroxi-N-[5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida

A una solución de N-[5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]carbamato de fenilo (100 mg; sin procesar) en THF (10 ml) se añadieron 4-metilpiperidin-4-ol (31 mg; 0,27 mmol) y diisopropiletilamina (34,0 mg; 0,27 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 12 h a 60 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 veces con 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD de 19 × 150 mm, 5 µm; MeCN en agua (con NH₄CO₃ 10 mmol/l + NH₃·H₂O al 0,1 %), gradiente del 30 al 50 % durante 8 min; detector UV 254/220 nm para obtener 4-hidroxi-N-[5-metoxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida como un sólido de color amarillo (30,0 mg; 47 % en 2 pasos). HPLC: pureza del 99,3 %, temperatura ambiente = 4,14 min. EM: m/z = 394,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,68-7,60 (m, 2 H), 7,54-7,38 (m, 3 H), 4,37 (s, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,87-3,76 (m, 2 H), 3,34-3,24 (m, 2 H), 1,56-1,42 (m, 4 H), 1,16 (s, 3 H).

Métodos de HPLC:

Método A:

Shimadzu LCMS-2020; columna: Poroshell HPH-C18, 3,0 × 50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/NH₄CO₃ 5 mM; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,0 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; longitud de onda: 254 nm

Método B:

Shimadzu LCMS-2020; columna: Poroshell HPH-C18, 3,0 × 50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/NH₄CO₃ 5 mM; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,3 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 2,1 min, mantenido 0,6 min; longitud de onda: 254 nm

Método C:

Shimadzu LCMS-2020; columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,05 %; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,2 min, mantenido 1,0 min; longitud de onda: 254 nm

Método D:

Agilent Technologies serie 1200; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 × 3 mm; fase móvil A: agua/TFA al 0,1 %, fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,1 %; gradiente: 1 % de B durante 0,2 min, 1 % de B a 100 % de B en 3,8 min, retención: 0,4 min; caudal: 2 ml/min; longitud de onda: 220 nm

Método E:

- 5 Shimadzu LCMS-2020; columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 × 50 mm, 2,2 μm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %; fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,05 %; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,0 min, mantenido 0,5 min; longitud de onda 254 nm

Ejemplo 3: Análisis de las actividades inhibitoras frente a receptores de adenosina humanos en células recombinantes de los compuestos de la presente invención

- 10 Las actividades funcionales de los receptores A_{2A}, A_{2B}, A₁ y A₃ se determinaron mediante cuantificación del AMPc, que es el segundo mensajero de los receptores de adenosina.

- 15 Con este objetivo se sembraron células HEK293 recombinantes, que expresaban los receptores A_{2A} o A_{2B} humanos (ambos acoplados a proteínas Gs) en placas de microtitulación de 394 pocillos y se añadieron los compuestos de prueba y el agonista (NECA). Después de 15 min de incubación, se añadieron reactivos HTRF (cAMP dynamic 2, Cis Bio) y se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

- 20 Para los receptores A₁ y A₃ humanos, se utilizaron células CHO recombinantes que expresaban dichos receptores A₁ o A₃. Puesto que ambos receptores se acoplan a proteínas G_i, se adaptó el protocolo del ensayo: Las células se sembraron en placas de 384 pocillos y se añadieron forskolina, los compuestos de prueba y los agonistas (CPA para los receptores A₁ e IB-MECA para A₃). Después de 30 min de incubación, se añadieron reactivos HTRF (cAMP dynamic 2, Cis Bio) y se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

Los datos sin procesar obtenidos se normalizaron frente al control inhibitor y el control neural (DMSO), y los datos normalizados se ajustaron utilizando el software GeneData.

- 25 Los compuestos de la presente invención muestran una alta selectividad por los receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina en comparación con los receptores A₁ y A₃ de adenosina (véanse, por ejemplo, los datos de algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención en la tabla 4).

- 30 En particular, a diferencia del antagonista conocido de los receptores A_{2A} de adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente actividad doble sobre A_{2A}/A_{2B} (véase la tabla 4) que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente o los compuestos de la presente invención muestran al menos una actividad inhibitora alta de A_{2A} junto con otras ventajas sorprendentes que se describen en este documento y presentan una alta eficacia en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

- 35 **Tabla 4** (*Los compuestos 38 y 112 se enumeran exclusivamente como compuestos de referencia y no son compuestos de la presente invención)

N.º	Actividad del receptor A2A funcional, HEK293, AMPc, IC50 [μM]	Actividad del receptor A2B funcional, HEK293, AMPc, IC50 [μM]	Actividad del receptor A1 funcional, CHO, AMPc, IC50 [μM]	Actividad del receptor A3 funcional, CHO, AMPc, IC50 [μM]
1	B	D	D	D
2	B	D	D	D
5	B	D	D	D
10	B	D	C	D
13	B	D	D	D
14	B	D	D	D
15	B	D	D	
16	B	D	D	D

ES 2 964 026 T3

17	B	D	D	D
18	B		D	
20	A	D	D	
21	B	C	C	D
23	B	D	D	D
27	B	D	C	D
28	B	D	C	D
29	B	C	D	D
30	B	D	D	
31	A	C	D	D
32	B	D	D	D
34	B	C	C	D
36	A	C	C	D
37	A	D	D	D
38*	B	D	D	D
39	B	D	D	D
40	B	D	D	D
42	A	C	D	D
43	B	D	D	C
44	A	C	C	D
45	A	B	B	C
46	B	C	D	C
47	A	B	B	D
48	A	B	C	D
50	A	D	D	D
51	A	D	D	
52	A	C	C	D
56	A	D	D	
60	B	D	D	
62	B	D	C	
64	B	D	D	
68	A	D	D	
78	A	C	D	
86	A	C	D	D
88	B	D	D	C
102	A	B	C	C
103	A	D	D	
104	A			
105	A	B	C	C
106	A	B	C	D
108	B	D	D	
109	A	D	C	
112*	B		D	

ES 2 964 026 T3

114	B	D	C	
115	B			
116	B	D	C	
117	B	D	D	
118	B	D	D	D
119	B	D	D	
120	A	B	C	C
121	B	C	C	C
122	B		D	D
123	A	B	C	C
124	A	D	C	C
125	B		C	
126	A	B	C	C
128	B		D	C
129	A	B		
130	A	B	D	
131	A	B	C	C
132	A	B	C	
134	A	B	C	D
135	A	B	B	
136	A	B	C	D
137	A	D	C	
138	B	B	A	D
139	B	D	D	
140	A	B	C	
141	B	B	C	C
142	A	D	D	
143	B	D	D	
144	B		D	
145	B		D	
146	B		D	
147	A	B	C	C
148	A	B	C	D
149	B		D	C
151	B	D	C	D
152	B			D
156	B	D	C	D
158	B		D	
159	B	B	C	
160	B	B	D	
161	B		D	

A significa que el valor de IC_{50} es <10 nM, B significa que el valor de IC_{50} es <100 nM, C significa que el valor de IC_{50} es <1 μ M, D significa que el valor de IC_{50} es >1 μ M.

Ejemplo 4: Análisis de los efectos de los compuestos de la presente invención frente a los receptores A_{2A} humanos endógenos

5 La actividad funcional endógena de los receptores A_{2A} humanos acoplados a Gs se midió en linfocitos T, donde este receptor presenta una alta expresión. La determinación de la actividad de los receptores se llevó a cabo mediante la cuantificación del AMPc, que es un segundo mensajero de los receptores de adenosina.

10 Brevemente, se aislaron linfocitos pan-T humanos a partir de PBMC humanas (kit MACS para aislamiento de linfocitos pan-T, Miltenyi Biotec) que se habían obtenido a partir de sangre completa recién extraída. Los linfocitos T se sembraron en placas de microtitulación de 384 pocillos y se trataron con los compuestos de prueba. Tras 10 min de incubación a temperatura ambiente, se añadió el agonista de los receptores A_{2A} de adenosina CGS-21680, y las placas se incubaron durante otros 45 min. Finalmente, se añadieron reactivos HTRF (kit cAMP Femto, CisBio) a los pocillos y después de 1 h se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

15 Los datos sin procesar obtenidos se normalizaron frente al control de inhibidor y el control neutro (DMSO), y los datos normalizados se ajustaron utilizando el software Genedata Screener.

20 Los compuestos de la presente invención han demostrado que son capaces de inhibir los receptores A_{2A} de adenosina expresados en linfocitos T humanos incubados con el agonista de estos receptores CGS-21680 (según la cuantificación del AMPc), que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de las metástasis y la prevención de la neovascularización.

Ejemplo 5: Análisis de las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención en ratas y ratones

25 El objetivo del estudio era obtener información sobre las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención en ratones/ratas Wistar hembra tras una única administración intravenosa y oral.

Material y métodos:

Experimentos con animales (fase con animales vivos)

30 Los ratones/ratas Wistar hembra ($n = 6$) recibieron una única inyección intravenosa (bolo) o una administración por vía oral (mediante sonda gástrica) de los compuestos de prueba. Se administraron dosis de 0,2 y 10 mg/kg (por compuesto) por vía intravenosa y oral, respectivamente, como solución en DMSO (0,2 %)/PEG 200 (40 %)/agua para administración i.v., y como suspensión en Methocel (0,5 %)/Tween 20 (0,25 %) en agua para administración oral. Se tomaron muestras de sangre consecutivas por vía sublingual tras la inhalación de isoflurano de 3 animales por vía de administración después de 0,1 (solo i.v.), 0,25 (solo p.o.), 0,5, 1, 2, 4, 6 y 24 h que se procesaron adicionalmente para obtener el plasma. Asimismo, se recogieron muestras de orina y heces de 3 ratas por vía de administración durante el intervalo de tiempo de 0 a 24 h y se agruparon para su análisis.

Estudios bioanalíticos:

40 Las concentraciones de los compuestos en plasma y heces se cuantificaron utilizando un método de UPLC con espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía líquida (CL-EM/EM) desarrollada previamente en el «Institute of Drug Metabolism and Pharmacokinetics». El sistema CL-EM/EM estaba compuesto por un equipo de UPLC Waters Acquity acoplado a un espectrómetro de masas API 5500 Q-trap de AB Sciex. La separación mediante UPLC se llevó a cabo en una columna de fase inversa (HSS T3, 1,8 μ m; 2,1 \times 50 mm) utilizando un gradiente de fase móvil con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo como eluyentes. La detección de los compuestos se llevó a cabo utilizando un control de reacción múltiple en modo de ionización positiva. Las muestras de plasma se enriquecieron con un patrón interno (20 μ l) y el analito se extrajo de la matriz utilizando éter metil *tert*-butílico (tBME). La fase orgánica se evaporó hasta sequedad con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 % para su análisis en CL-EM/EM. Las muestras de heces se homogeneizaron con cuatro volúmenes de una mezcla de etanol/agua (4:1, v/v). Las alícuotas de los extractos acuoso-etanolícos se enriquecieron con patrón interno, se diluyeron con acetonitrilo/agua (1:1, v/v) y se inyectaron directamente en el sistema de CL-EM/EM.

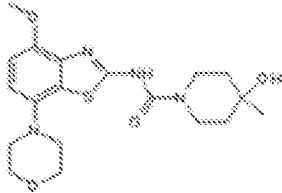
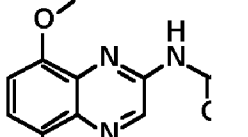
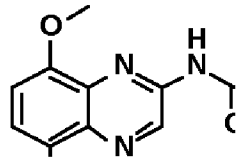
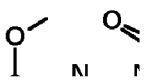
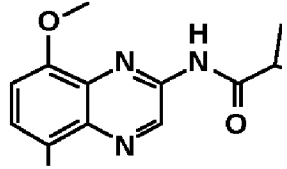
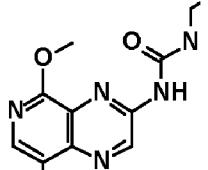
Evaluación farmacocinética:

50 Los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ se obtuvieron a partir de los datos observados. El área bajo la curva (AUC), aclaramiento (CL), volumen (V), semivida ($t_{1/2}$), F y todos los valores normalizados en función de la dosis se calcularon utilizando el software personalizado «DDS-TOX». Los valores de «DDS-TOX» se evaluaron para varios compuestos y se comprobó que eran comparables a los obtenidos con el software validado WinNonLin. Los valores del AUC se calcularon mediante un análisis no compartimental utilizando el método de aproximaciones lineal hacia arriba, logarítmica hacia abajo. Los datos numéricos de las concentraciones plasmáticas medias y los parámetros farmacocinéticos derivados se redondearon a 3 dígitos significativos para su presentación. Los datos de

biodisponibilidad por vía oral y de excreción (expresados como porcentaje de la dosis) se muestran utilizando 2 dígitos significativos.

5 En comparación con el antagonista de los receptores A_{2A} de la adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención sorprendentemente muestran mejores propiedades farmacocinéticas en ratones como modelo animal significativo para el cáncer (véase la tabla 6), lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente.

Tabla 6: Datos FC en ratones

Nombre, N.º	Estructura	CL [l/h/kg]	t _{1/2} [h]	Vee [l/kg]	Heces i.v. [%]	C _{máx} (i.v.) a 1 mg/kg [ng/ml]
Tozadenant		88,68	0,184	2,03	23 a 0,2	337
2		0,339	2,37	1,13	12,5 a 0,2	732
5		1,18	0,92	1,24	4,2 a 0,2	908
10		1,09	0,55	0,811	1,8 a 0,2	1090
20		1,55	0,338	0,715	<1 a 0,2	1220
27		0,227	2,56	0,82	6,2 a 0,2	983

Ejemplo 6: Análisis del efecto de los compuestos de la presente invención en linfocitos T de ratón
Antecedentes:

10

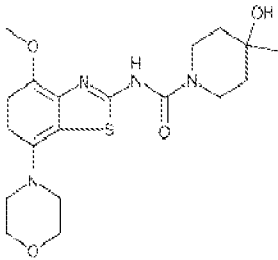
La adenosina (Ado) en el microambiente tumoral puede inhibir la actividad de los linfocitos T mediante la señalización a través de los receptores A_{2A} y suprimir la secreción de citoquinas por los linfocitos T. Los agonistas específicos de A_{2A} como CGS-21680 realizan un trabajo similar de inhibición de la secreción *in vitro* e *in vivo* de citoquinas por parte de linfocitos T. Los posibles antagonistas de A_{2A} o los antagonistas dobles de A_{2A}/A_{2B} pueden rescatar a los linfocitos T de esta inhibición. En este documento se describe el sistema *in vitro* establecido utilizando linfocitos pan-T de bazo de ratón para el cribado de la actividad de posibles antagonistas de A_{2A} o antagonistas dobles de A_{2A}/A_{2B} . El método descrito implica el uso de microesferas precubiertas de CD3/CD28 para estimular a los linfocitos pan-T purificados a partir de esplenocitos de ratón, combinado con la adición de agonistas de A_{2A} junto con posibles antagonistas dobles de A_{2A} o A_{2A}/A_{2B} para evaluar la potenciación de la producción de citoquinas por los linfocitos T.

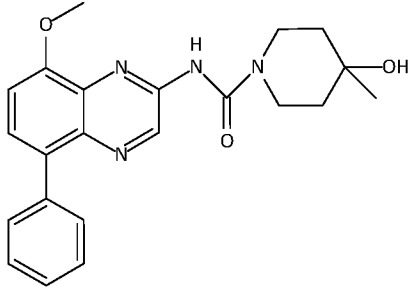
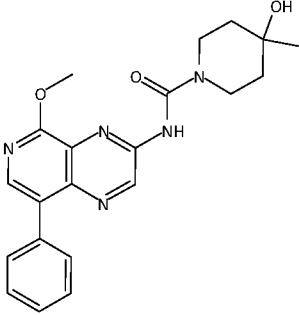
10 Descripción del ensayo:

Brevemente, se purificaron linfocitos pan-T de ratón a partir de bazo de ratones BALB/c utilizando el kit de aislamiento de linfocitos pan-T Mouse II (MACS Miltenyi biotech, n.º de catálogo: 130-095-130) según el protocolo del fabricante. Los linfocitos T purificados se sembraron en placas de micropocillos de fondo redondo de poliestireno de 96 pocillos Nunc™ en medio RPMI con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 %. Las células se dejaron reposar a 37 °C durante 1 h antes de su activación con microesferas recubiertas de CD3/CD28 (CD3/CD28 activador de linfocitos T de ratón Dynabeads™, n.º de catálogo: 11456D). A los 30 min las células se trataron con distintas dosis de los antagonistas de prueba. Las células se incubaron durante otros 30 min a 37 °C antes de tratarlas con el agonista de A_{2A} CGS-21680 (1 µm) o control neutro (DMSO). Tras 24 horas de incubación se midieron los niveles de IL-2 en los sobrenadantes y tras 48 h de incubación también se midieron los niveles de IFN-γ en los sobrenadantes mediante ELISA según el protocolo del fabricante (R&D Systems, n.º de catálogo: DY402 [IL-2]; DY485 [IFN-γ]). Una vez calculadas las concentraciones, se calculó la diferencia de concentración de citoquinas entre el control de DMSO y el control de agonista solo (denominado Δ), así como el porcentaje de rescate para cada concentración de antagonista utilizando Microsoft Excel. Estos porcentajes de rescate de citoquinas dependiente de la dosis de antagonista se representaron mediante el software GraphPad Prism y se calculó la IC_{50} .

25 Al contrario que el agonista conocido de los receptores A_{2A} de adenosina tozadenant, se demuestra que los compuestos de la presente invención son capaces de rescatar a los linfocitos T de la inhibición e impedir la supresión de la secreción de citoquinas inducida por adenosina o agonistas específicos de A_{2A} como CGS-2168 (véase la tabla 7), lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos según se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de las metástasis y la prevención de la neovascularización.

Tabla 7

N.º	Nombre	Estructura	IL-2 de linfocitos T de ratón [nM]	IFN-γ de ratón [nM]
	Tozadenant		ND (<50 % de rescate)	ND (<50 % de rescate)

<p>2</p>	<p>(8-Metoxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico</p>		<p>400</p>	<p>600</p>
<p>27</p>	<p>(5-Metoxi-8-fenil-pirido[3,4- b]pirazin-3-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico</p>		<p>375</p>	<p>333</p>

Ejemplo 7: Viales para inyección

Una solución de 100 g de un compuesto de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de un compuesto de la presente invención.

Ejemplo 8: Solución

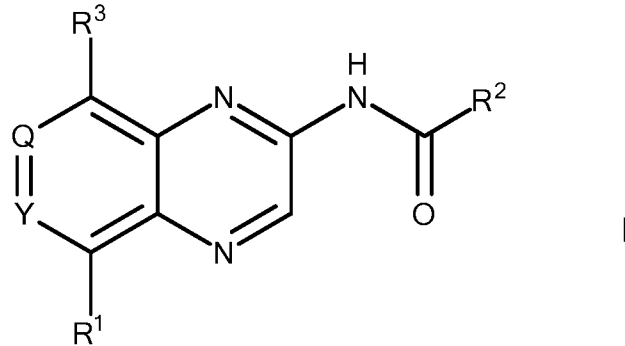
Se prepara una solución a partir de 1 g de un compuesto de la presente invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación.

Ejemplo 9: Ampollas

Una solución de 1 kg de un compuesto de la presente invención en 60 litros de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de un compuesto de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



5

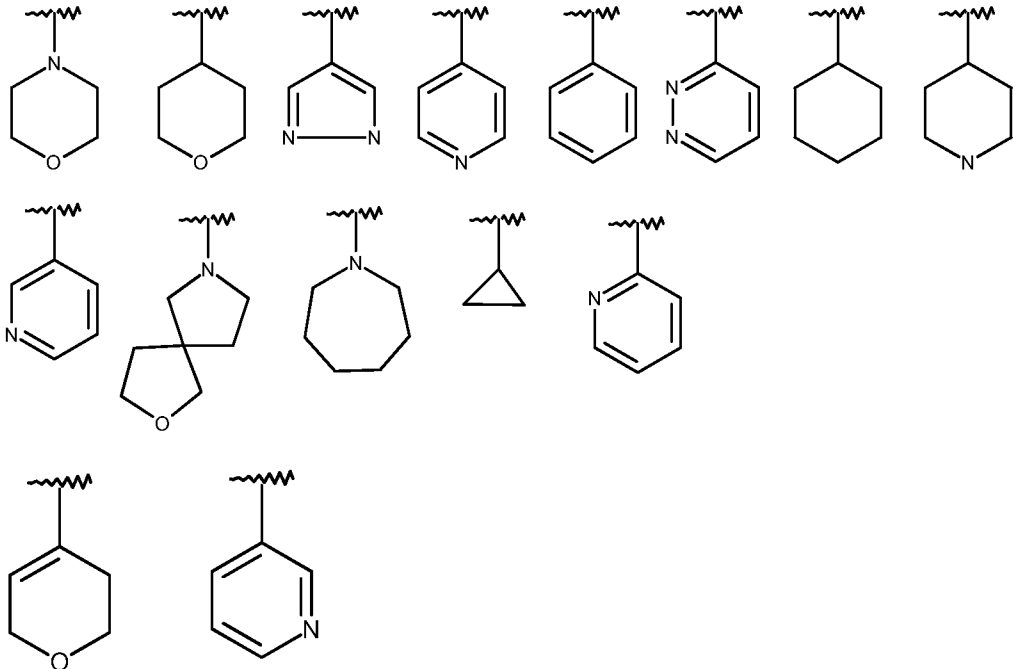
donde

Q es CH o N

Y es CH

10

R¹ es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por R⁴ y en el que 1 a 4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, grupos -C≡C- y/o grupos -CH=CH-, y/o, además, 1 a 10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o una de las siguientes estructuras:



15

que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R⁴,

R² es una de las siguientes estructuras:

ramificado con 1-10 átomos de C en los que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH-, y/o además, 1-10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

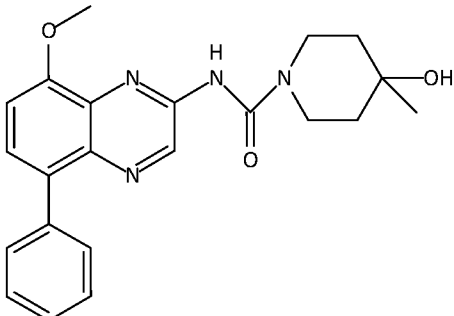
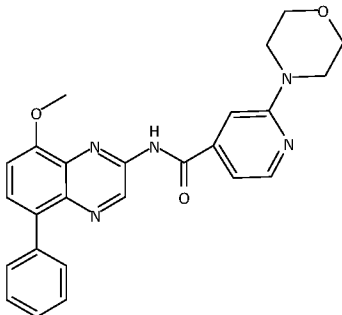
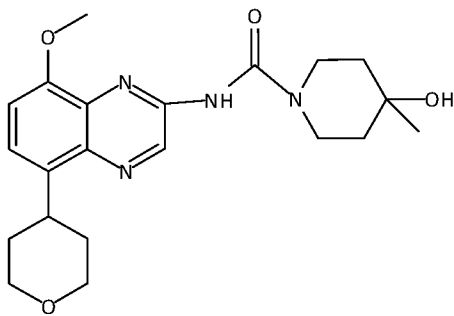
5 y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

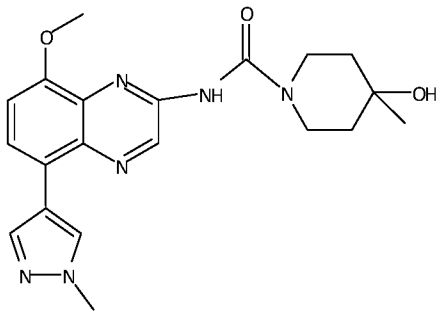
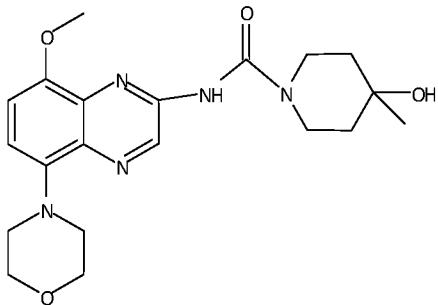
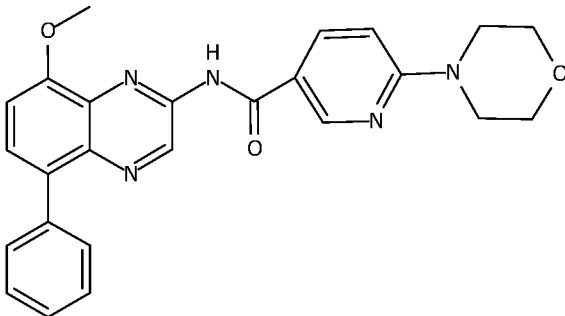
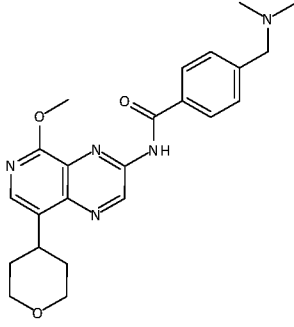
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

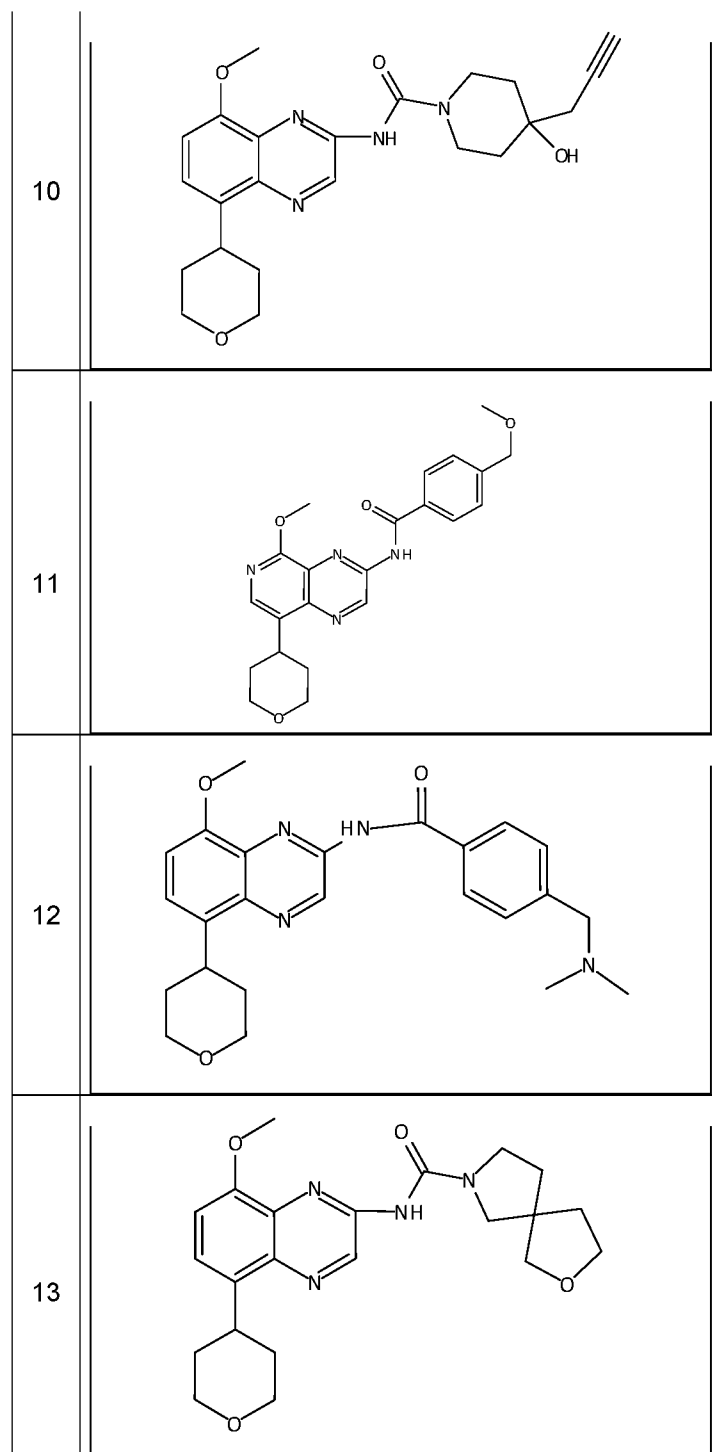
R³ es OMe

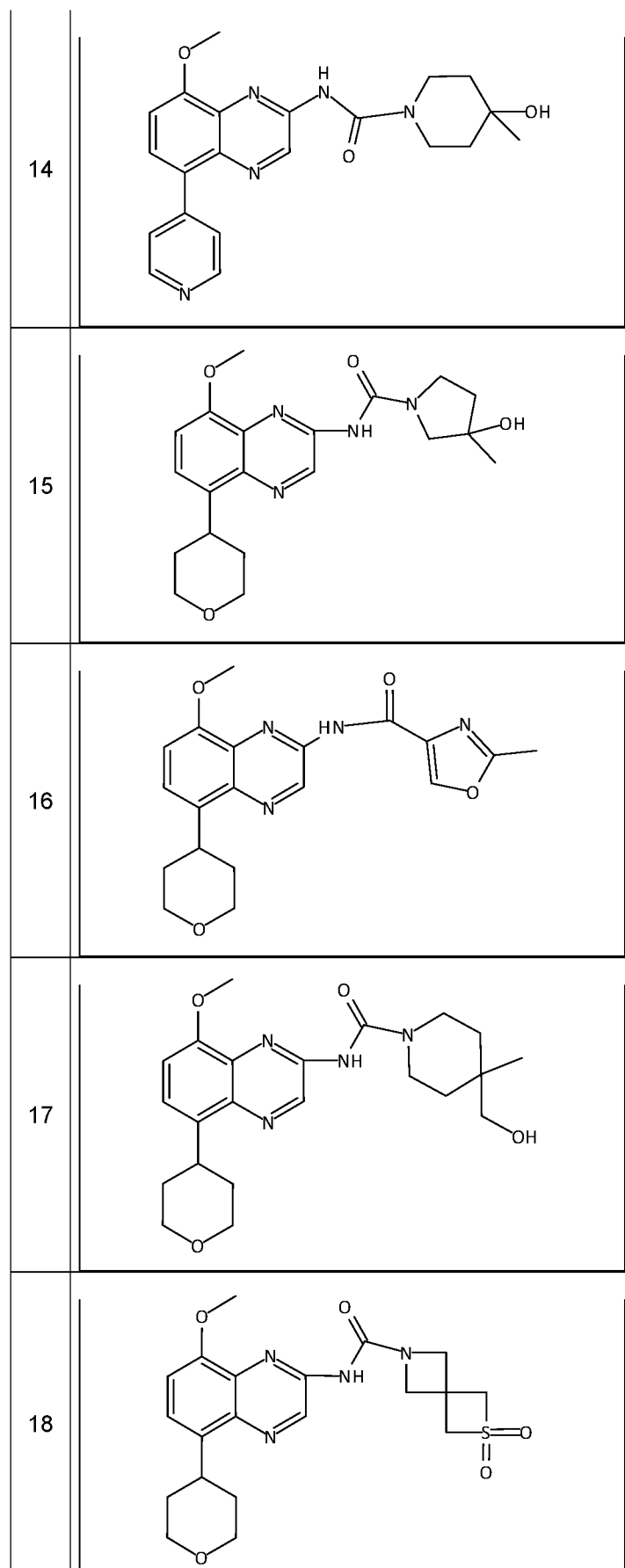
10 y Q, Y, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

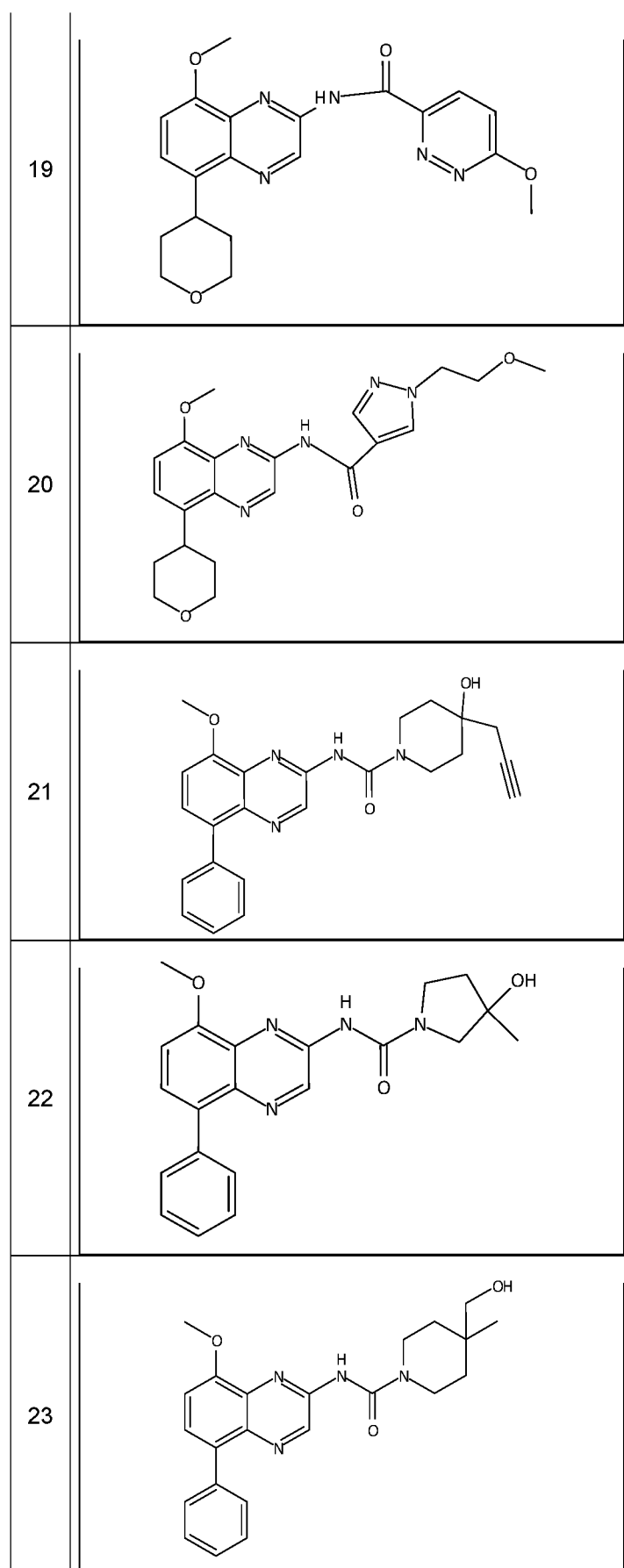
3. Compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

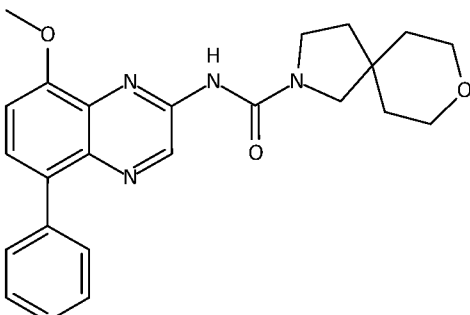
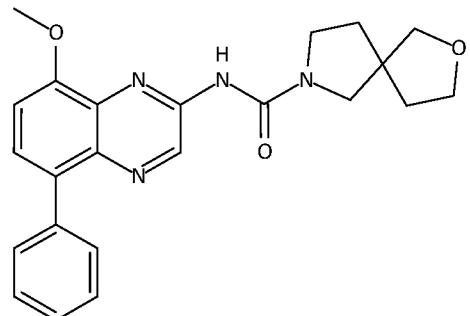
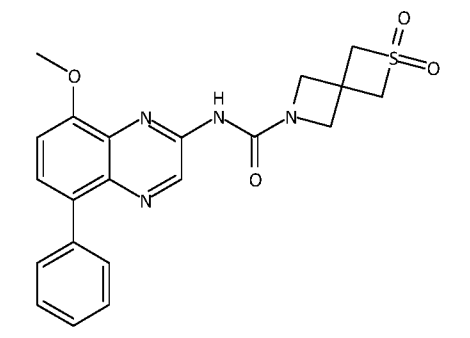
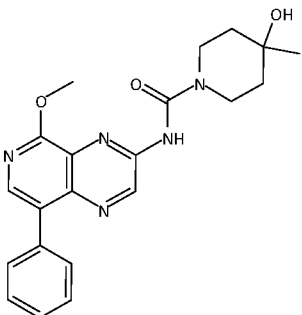
N.º	Estructura
2	
4	
5	

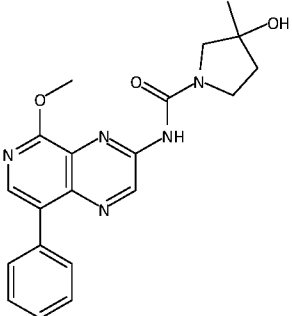
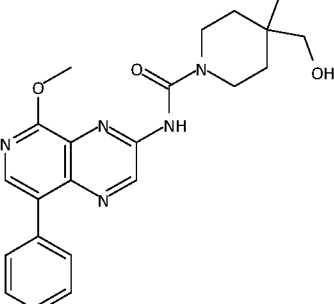
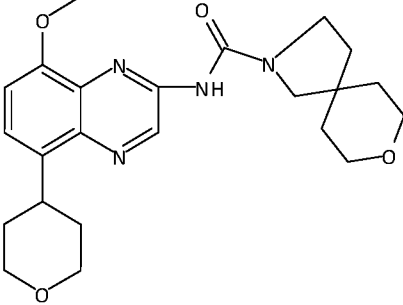
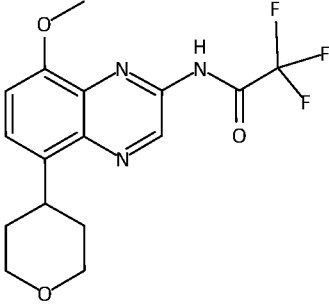
6	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2N1NC(=O)N3CC(C)CC(O)C3</chem>
7	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2N1N3CCOCC3NC(=O)N4CC(C)CC(O)C4</chem>
8	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2N1NC(=O)C3=CC=CC=C3N4CCOCC4</chem>
9	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2N1N3CCOCC3NC(=O)C4=CC=C(CN(C)C)C=C4</chem>

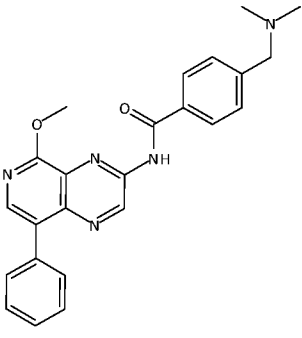
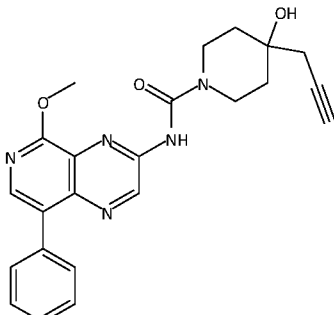
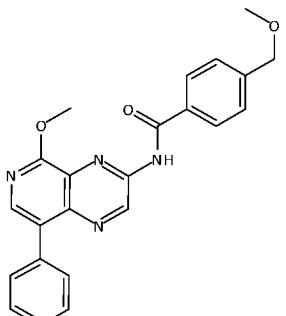
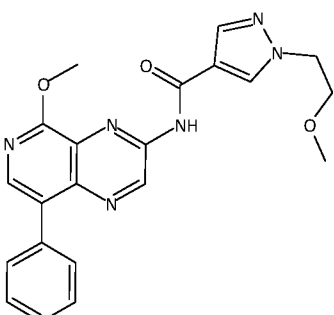


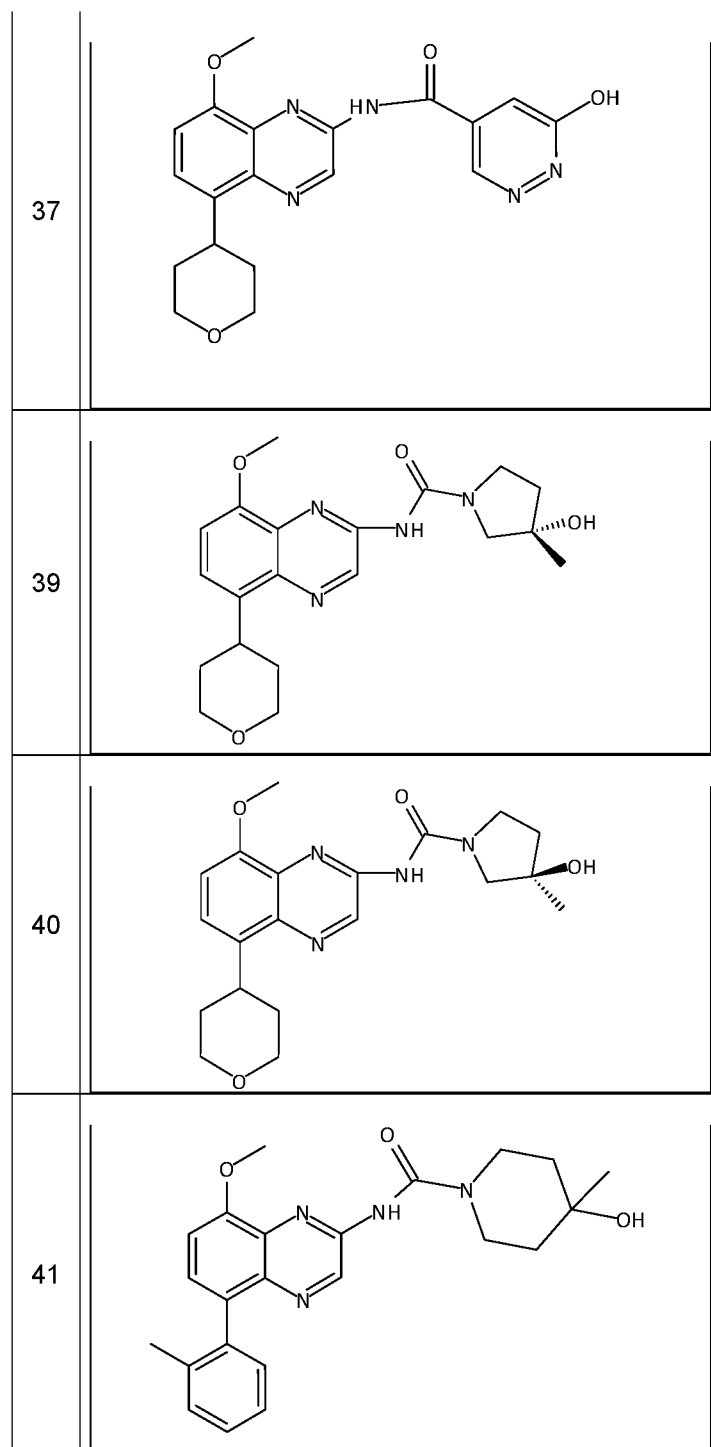


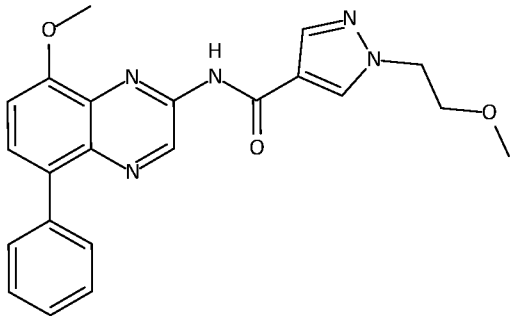
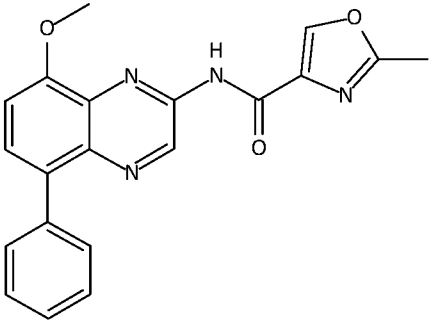
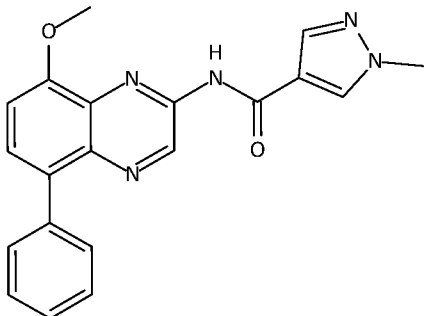
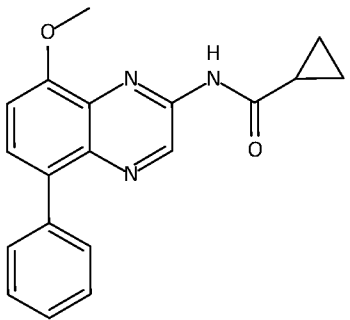


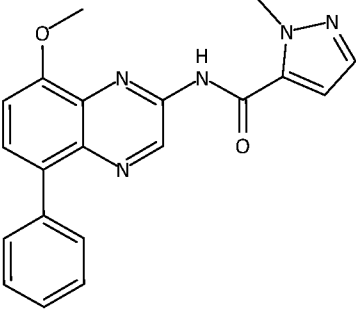
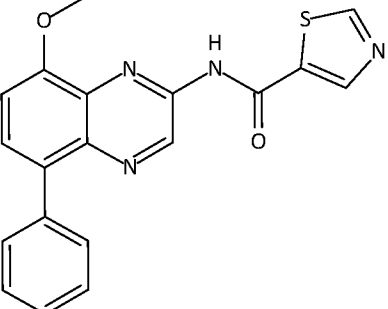
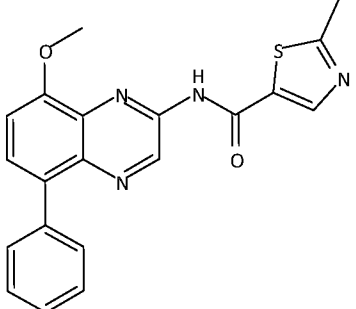
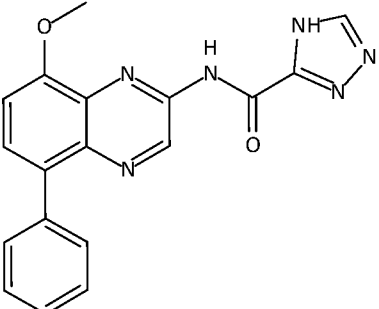
24	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=C3C(=N2)N=CN=C3)NC(=O)N4C5CCOCC5C4</chem>
25	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=C3C(=N2)N=CN=C3)NC(=O)N4C5CCOC5C4</chem>
26	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=C3C(=N2)N=CN=C3)NC(=O)N4C5CC(S(=O)(=O)C5)C4</chem>
27	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=NC(=C3C(=N2)N=CN=C3)NC(=O)N4CC(O)CC4</chem>

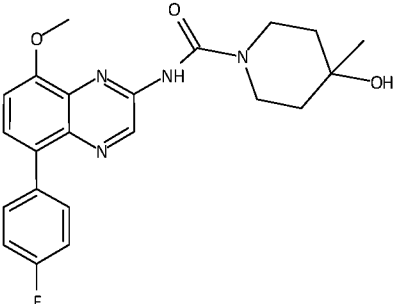
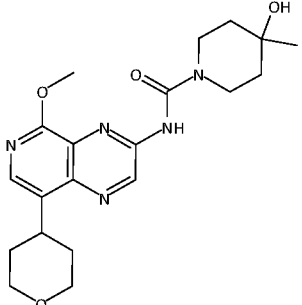
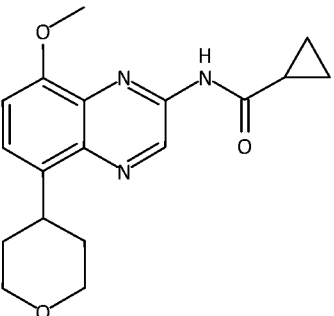
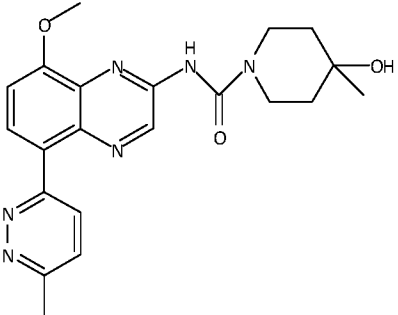
28	
29	
30	
32	

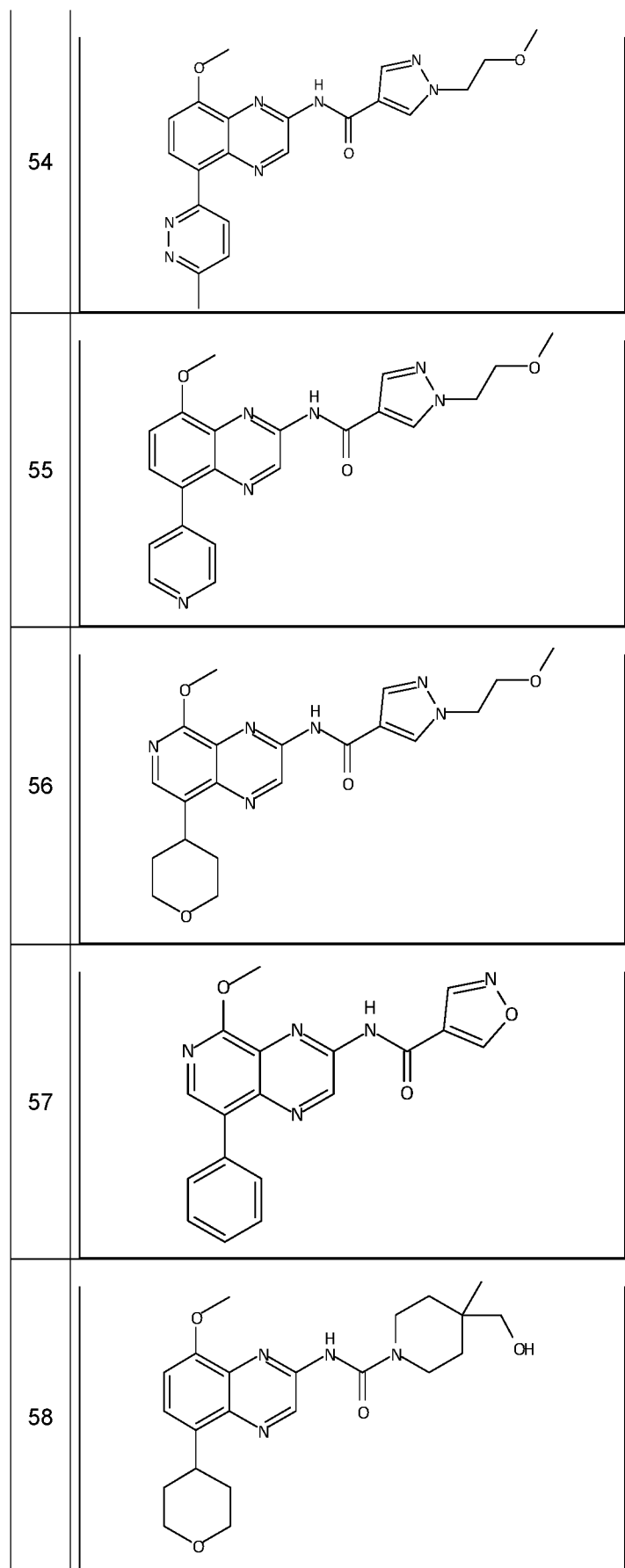
33	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NC2=NC3=C(N2)N=CN=C3C(=O)OC4=CC=CC=C4</chem>
34	 <chem>CC#CC(O)C1CCN(C1)C(=O)NC2=NC3=C(N2)N=CN=C3C(=O)OC4=CC=CC=C4</chem>
35	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)NC2=NC3=C(N2)N=CN=C3C(=O)OC4=CC=CC=C4</chem>
36	 <chem>COC1=CN=C(C=C1)C(=O)NC2=NC3=C(N2)N=CN=C3C(=O)OC4=CC=CC=C4</chem>

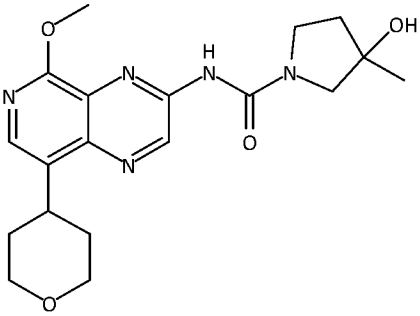
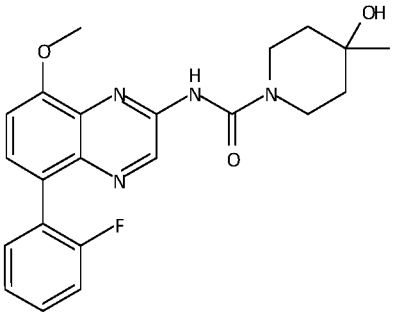
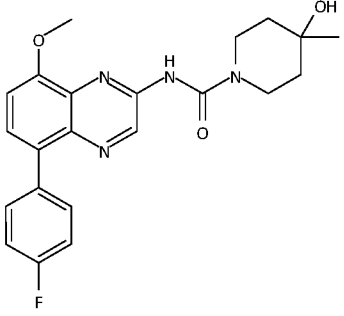
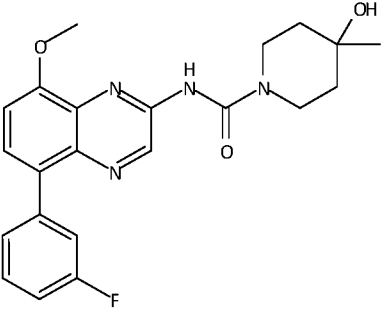
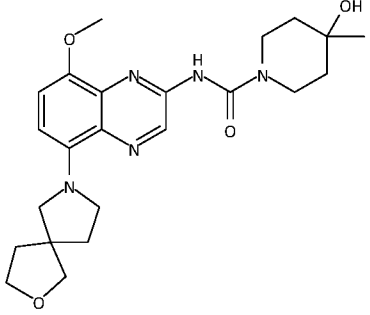


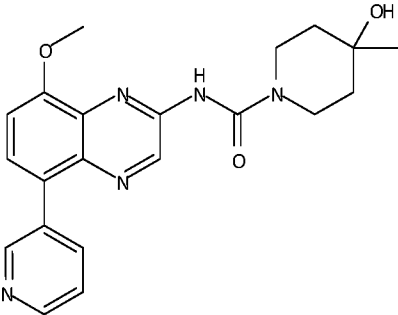
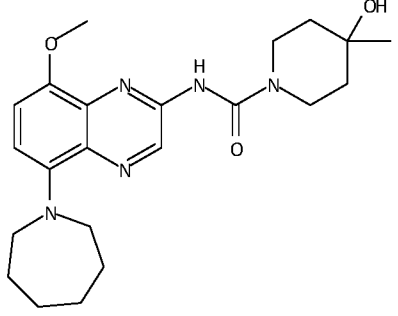
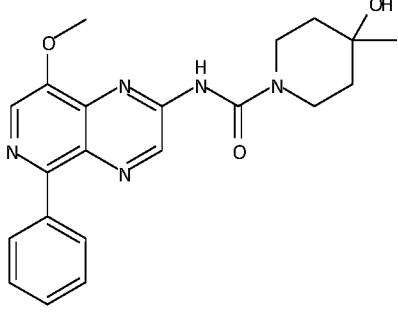
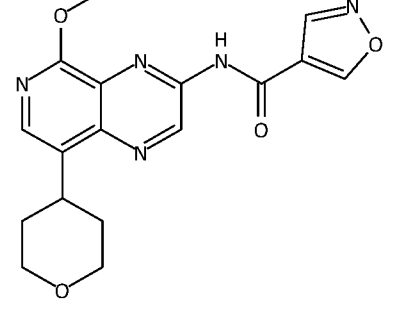
42	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2=NC(=C3C=C(C=C3)N=C2N)C(=O)N4C=CN(C4)CCOC</chem>
43	 <chem>CC1=CN(C=C1)C(=O)N2=NC(=C3C=C(C=C3)N=C2N)C(=O)N4C=CC(=C4)OC</chem>
44	 <chem>CN1C=CN(C=C1)C(=O)N2=NC(=C3C=C(C=C3)N=C2N)C(=O)N4C=CC(=C4)OC</chem>
45	 <chem>C1CC1C(=O)N2=NC(=C3C=C(C=C3)N=C2N)C(=O)N4C=CC(=C4)OC</chem>

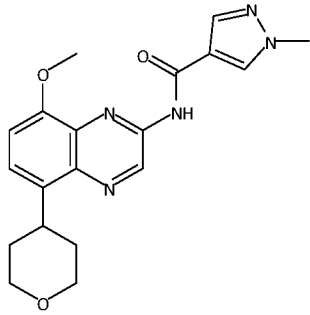
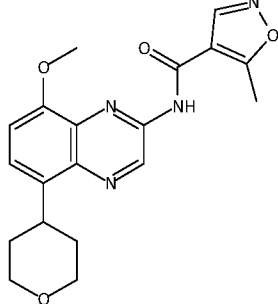
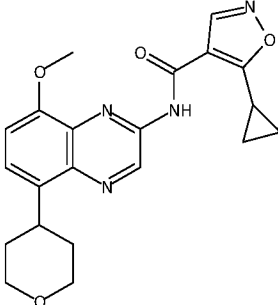
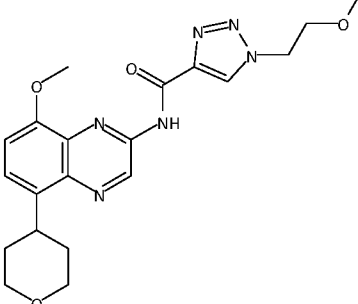
46	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN=C2)NC(=O)C3=CN(C)C=N3</chem>
47	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN=C2)NC(=O)C3=CN=C(S)C3</chem>
48	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN=C2)NC(=O)C3=CN(C)C(S)=C3</chem>
49	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=CN=C2)NC(=O)C3=CN=C(N)C3</chem>

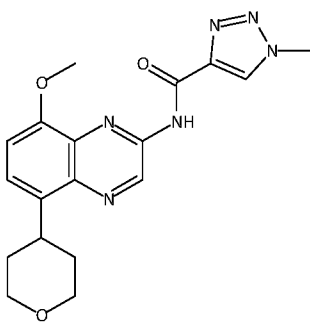
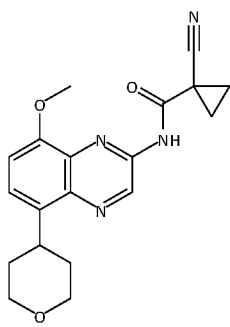
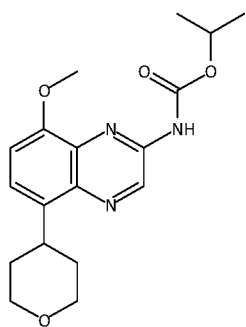
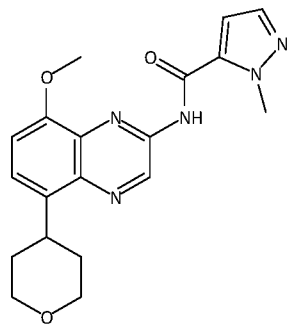
<p>50</p>	
<p>51</p>	
<p>52</p>	
<p>53</p>	

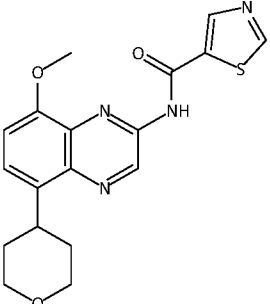
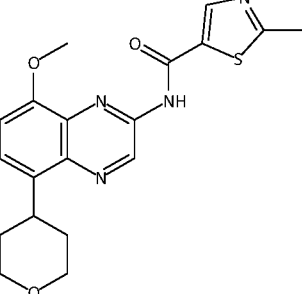
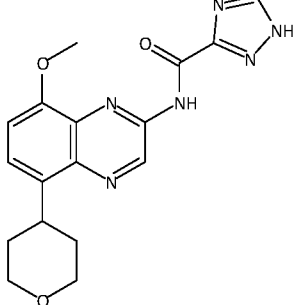
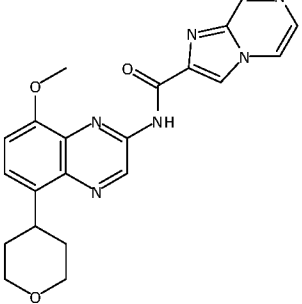


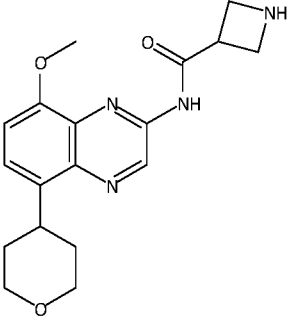
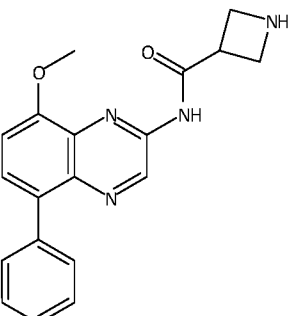
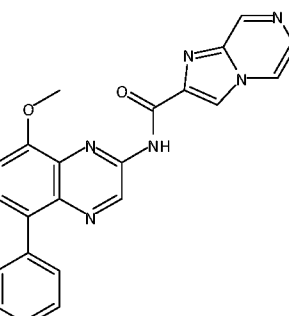
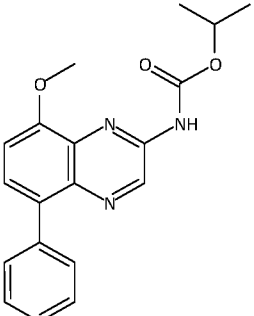
59	
60	
61	
62	
63	

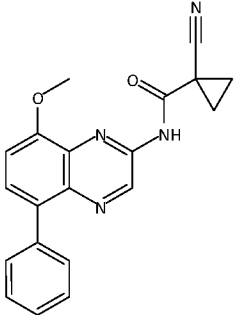
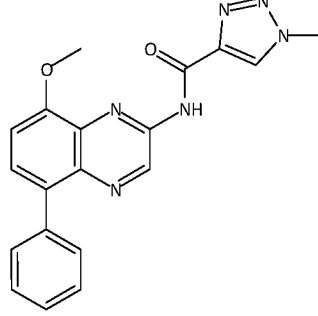
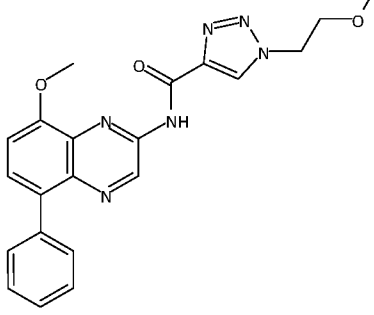
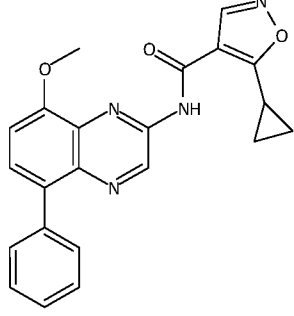
64	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)NC(=O)N3CC(C)C(O)CC3c4cccnc4</chem>
65	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)N3CCCCC3NC(=O)N4CC(C)C(O)CC4</chem>
66	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)C3=CC=CC=C3NC(=O)N4CC(C)C(O)CC4</chem>
67	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C(C2=C1)C3CCOCC3NC(=O)c4cnoc4</chem>

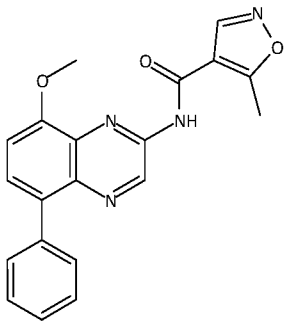
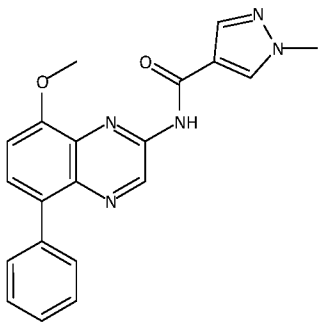
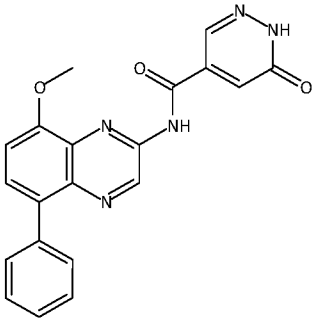
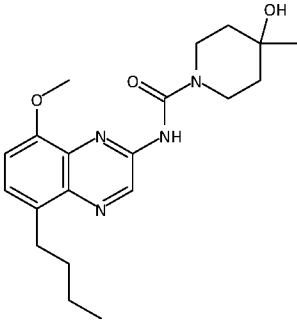
68	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C)C=C4</chem>
69	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C)C=O4</chem>
70	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C4)C5CC5</chem>
71	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C4)N(CCN)C5=NN=CN5</chem>

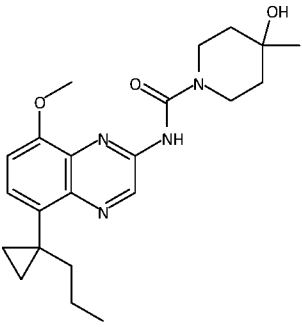
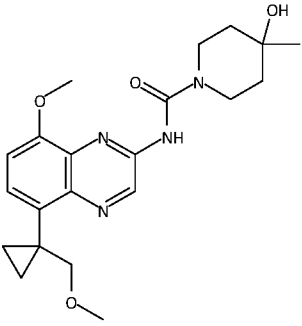
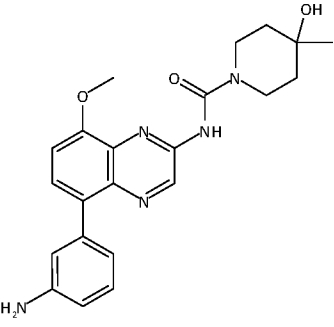
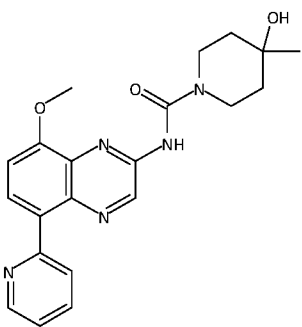
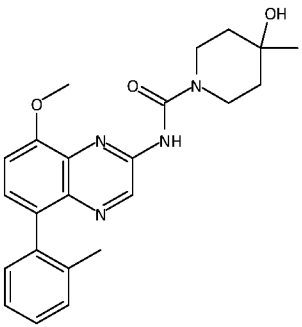
72	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C)C=C4</chem>
73	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4CC4C#N</chem>
75	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)OC(C)C</chem>
76	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3CCOCC3NC(=O)C4=CN(C)C=C4</chem>

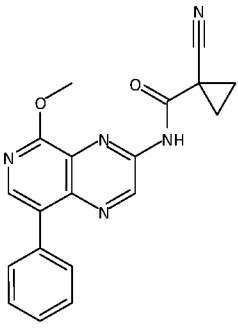
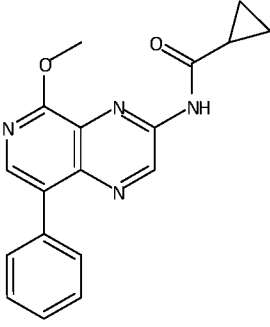
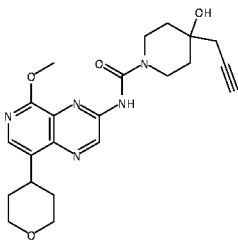
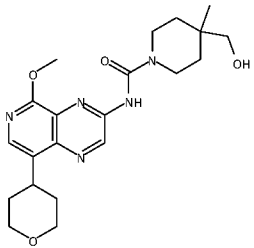
77	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2NC(=O)C3=CN=C(S3)</chem>
78	 <chem>CC1=CN=C(S1)C(=O)NC2=CN3C(=C2)C(=C(C3)OC)C4=CC=CC4C5=CCOCC5</chem>
79	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2NC(=O)C3=NC=NC=C3N</chem>
81	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2NC(=O)C3=NC4=CC=NC=C4N3</chem>

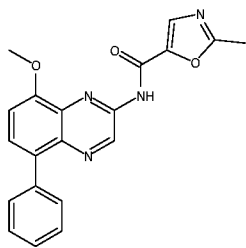
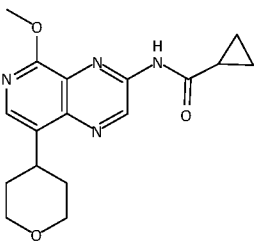
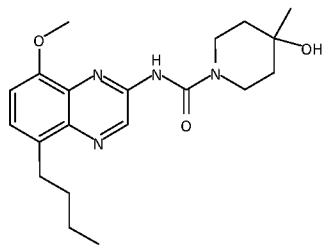
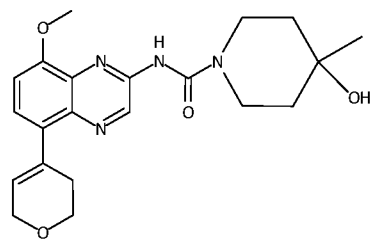
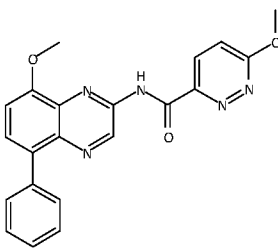
82	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=C(NC(=O)C3CCN3)N2)C4CCOCC4</chem>
83	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=C(NC(=O)C3CCN3)N2)C4=CC=CC=C4</chem>
84	 <chem>COC1=CC=C(C2=CN=C(NC(=O)C3=CN4C=CC=CN4N3)N2)C5=CC=CC=C5</chem>
86	 <chem>CC(C)OC(=O)NC1=NC2=CC=C(C=C2N1)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>

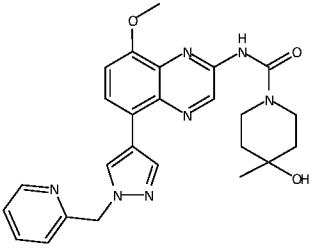
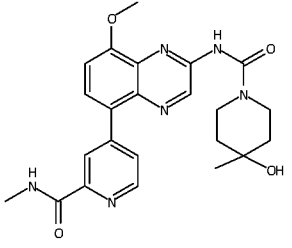
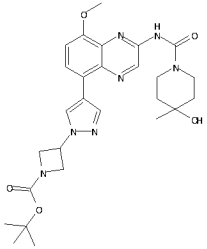
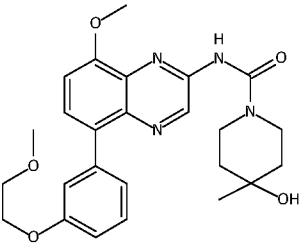
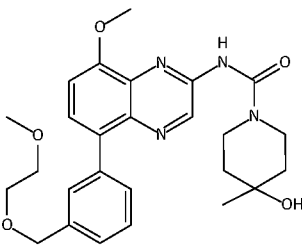
88	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)CC3CC3)cnc2c1C4=CC=CC=C4</chem>
89	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)CN3C=NC=N3C)ncn2c1C4=CC=CC=C4</chem>
90	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)CN3C=NC=N3CCOC)ncn2c1C4=CC=CC=C4</chem>
91	 <chem>COc1ccc2nc(NC(=O)CN3C=NC=C3C4CC4)ncn2c1C5=CC=CC=C5</chem>

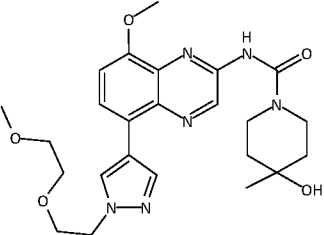
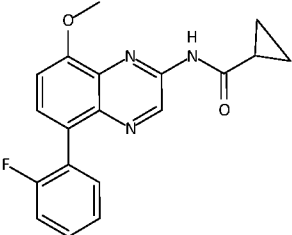
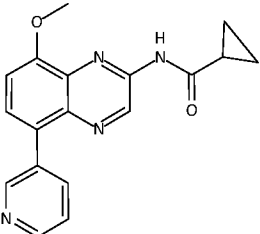
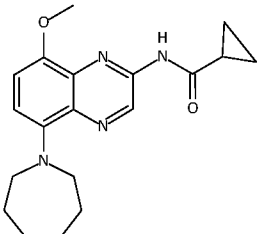
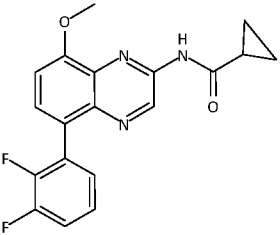
92	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)c4ccoc4C</chem>
93	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)c4ccn(C)c4</chem>
94	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)c4c[nH]c(=O)c4</chem>
95	 <chem>CCCC1=CC=C2N=CN=C1C2c3ccccc3NC(=O)N4CC(O)CC4</chem>

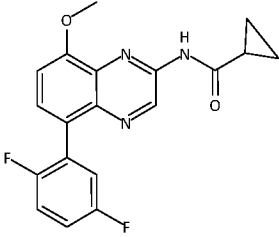
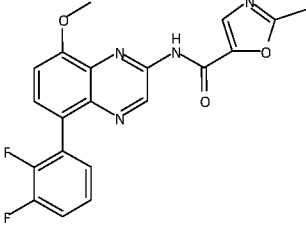
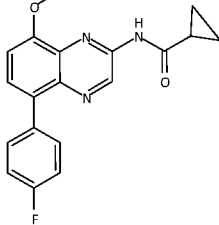
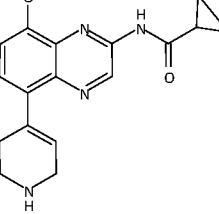
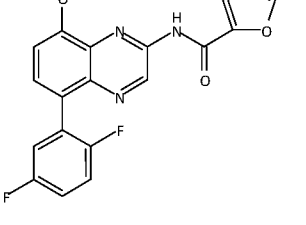
96	 <chem>CCCC1(C)CC1c2cc(OC)c3nc(NC(=O)N4CC(C)CC4O)cn3</chem>
97	 <chem>COCC1(C)CC1c2cc(OC)c3nc(NC(=O)N4CC(C)CC4O)cn3</chem>
98	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2cc(OC)c3nc(NC(=O)N4CC(C)CC4O)cn3</chem>
99	 <chem>C1=CC=NC=C1c2cc(OC)c3nc(NC(=O)N4CC(C)CC4O)cn3</chem>
100	 <chem>Cc1cccc(c1)c2cc(OC)c3nc(NC(=O)N4CC(C)CC4O)cn3</chem>

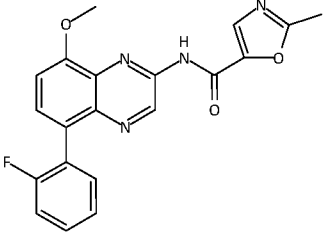
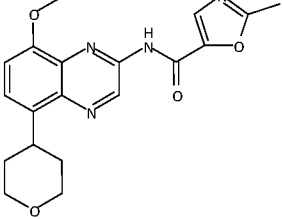
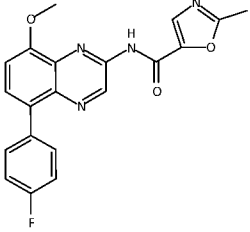
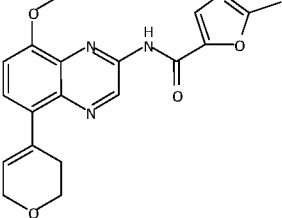
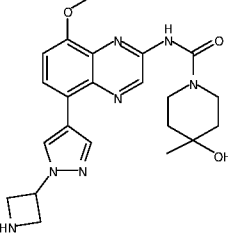
<p>101</p>	
<p>102</p>	
<p>103</p>	
<p>104</p>	

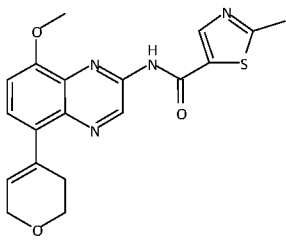
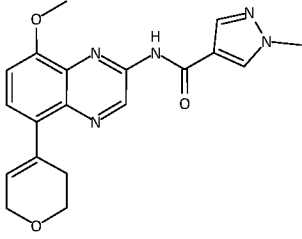
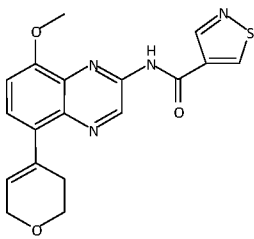
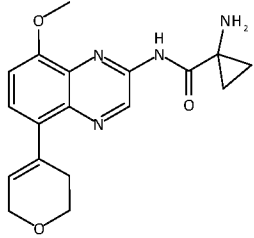
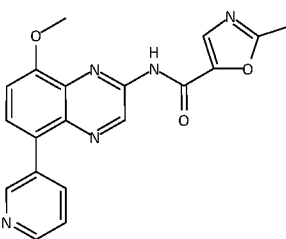
105	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2=NC=NC(=N2)NC(=O)N3C=CN(C)=O3</chem>
106	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2=NC=NC(=N2)NC(=O)N3CC3</chem>
108	 <chem>CCCC1=CC=C(C=C1)N2=NC=NC(=N2)NC(=O)N3CC(O)CC3</chem>
109	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2=NC=NC(=N2)NC(=O)N3CC(O)CC3</chem>
113	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2=NC=NC(=N2)NC(=O)N3C=CN(C)=O3</chem>

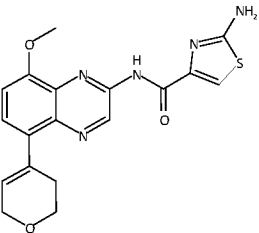
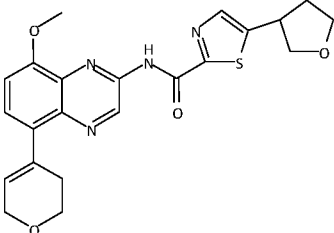
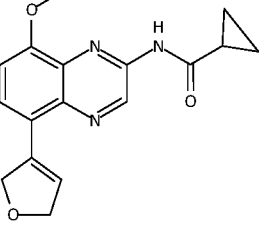
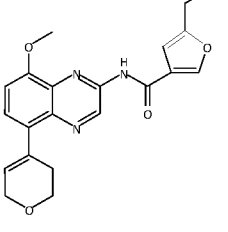
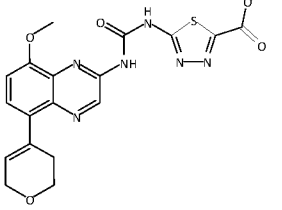
114	
115	
116	
117	
118	

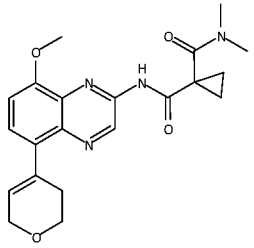
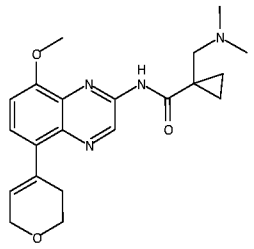
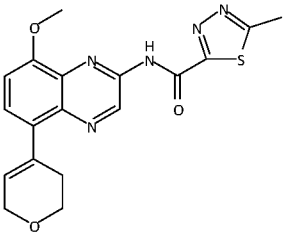
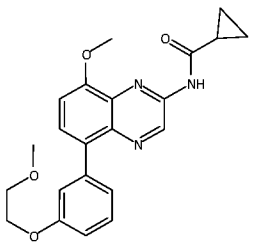
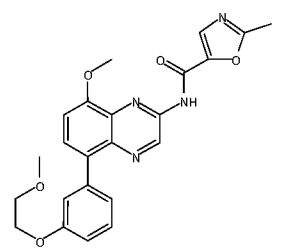
119	
120	
121	
122	
123	

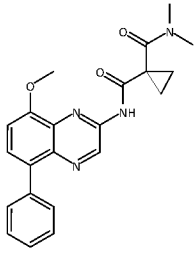
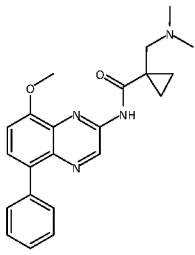
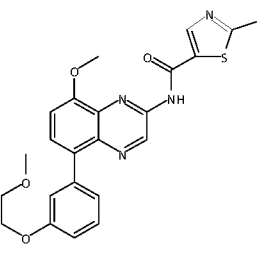
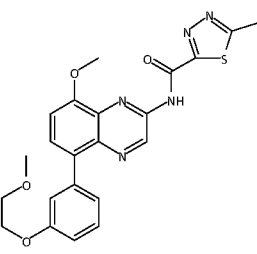
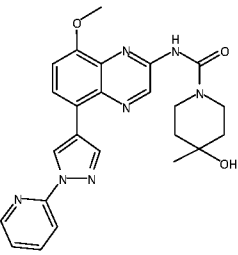
124	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2C3=CC=C(C=C3)F</chem>
125	 <chem>CC1=CN=C(O)C=C1C(=O)NC2=NC3=C(N=CN3)C(=C2)OC</chem>
126	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2C3=CC=C(C=C3)F</chem>
127	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C1C2C3=CC=CC3N</chem>
128	 <chem>CC1=CN=C(O)C=C1C(=O)NC2=NC3=C(N=CN3)C(=C2)OC</chem>

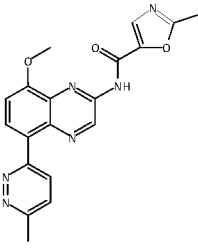
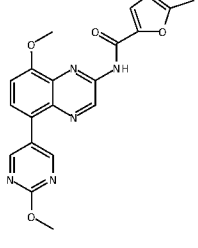
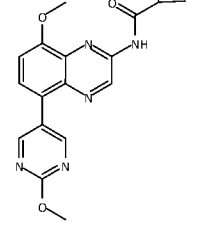
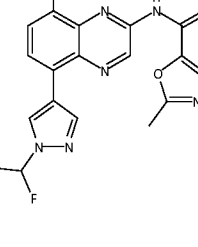
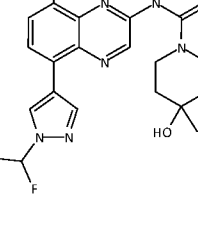
129	
130	
131	
132	
133	

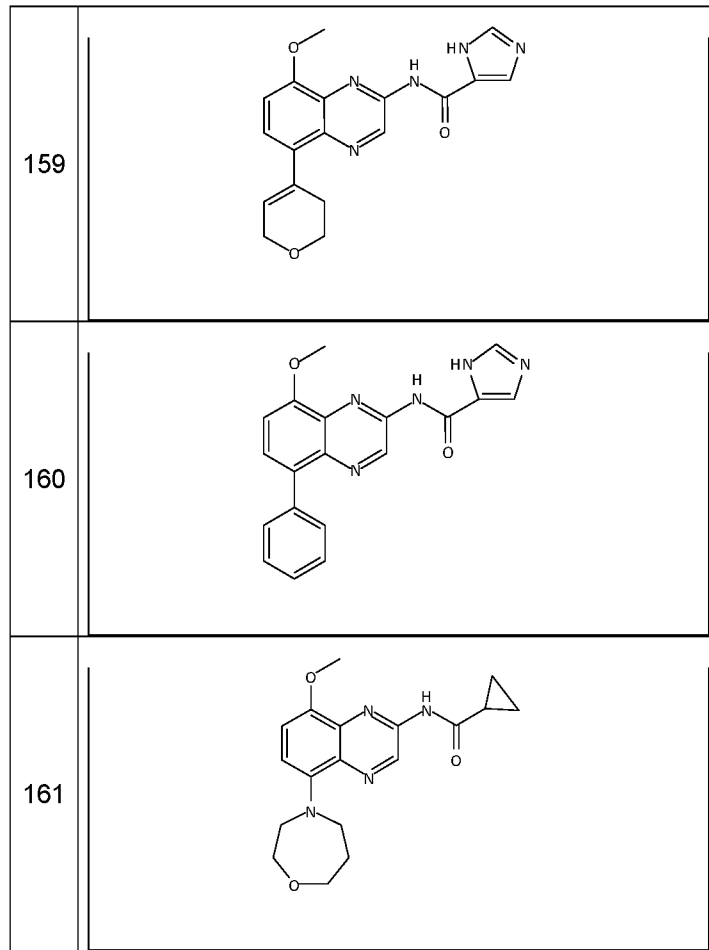
134	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4C5=CN(C)CS5=O</chem>
135	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4C5=CN(C)C=CN5=O</chem>
136	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4C5=CNCS5=O</chem>
137	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4C5=CCN5=O</chem>
138	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C2C=C1C3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4C5=CN(C)OC5=O</chem>

139	
140	
141	
142	
143	

144	 <chem>CN(C)C(C)C(=O)NC1=NC2=C(N1)C=CC(=C2)C(OC)C3=CC=CC=C3O4</chem>
145	 <chem>CN(C)CC(C)C(=O)NC1=NC2=C(N1)C=CC(=C2)C(OC)C3=CC=CC=C3O4</chem>
146	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)NC2=NC3=C(N2)C=CC(=C3)C(OC)C4=CC=CC=C4O5</chem>
147	 <chem>C1CC1C(=O)NC2=NC3=C(N2)C=CC(=C3)C(OC)C4=CC=CC=C4O5</chem>
148	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)NC2=NC3=C(N2)C=CC(=C3)C(OC)C4=CC=CC=C4O5</chem>

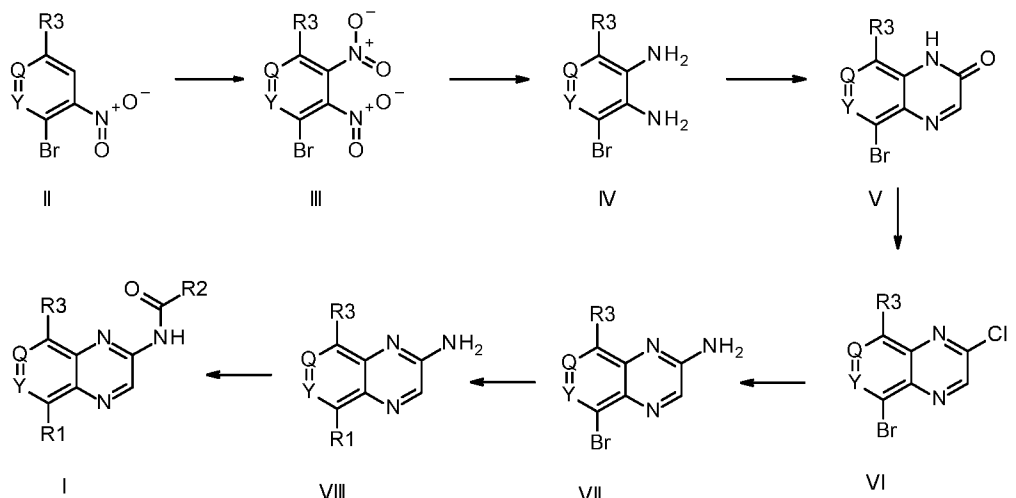
149	 <chem>CN(C)C(=O)C1CC1C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(cc3n2)C4=CC=CC=C4</chem>
150	 <chem>CN(C)CCN(C)C(=O)C1CC1C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(cc3n2)C4=CC=CC=C4</chem>
151	 <chem>CC1=CN=C(S1)C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)C5OCCOC5</chem>
152	 <chem>CC1=CN=C(S1)C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)C5OCCOC5</chem>
153	 <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)Nc2nc3cc(OC)c(cc3n2)C4=CC=C(C=C4)C5=CN=CN5</chem>

154	
155	
156	
157	
158	



y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que se caracteriza porque

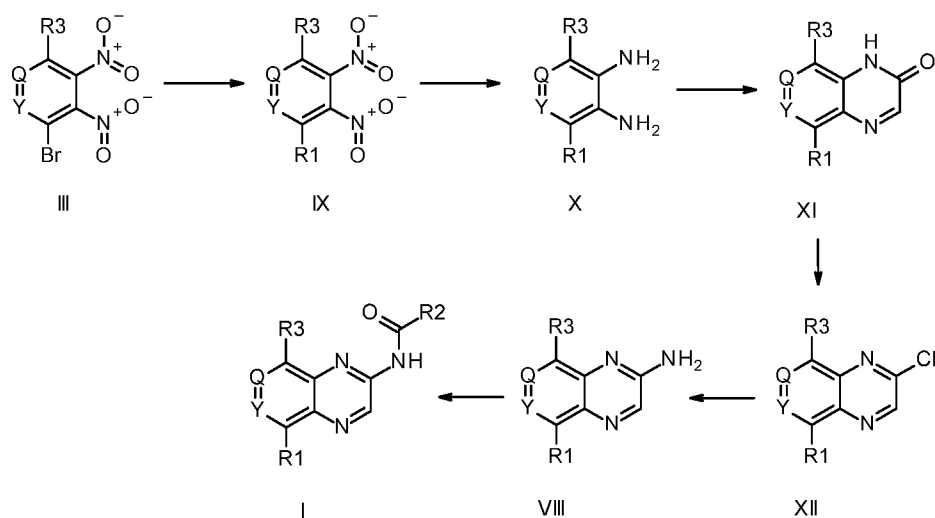


5

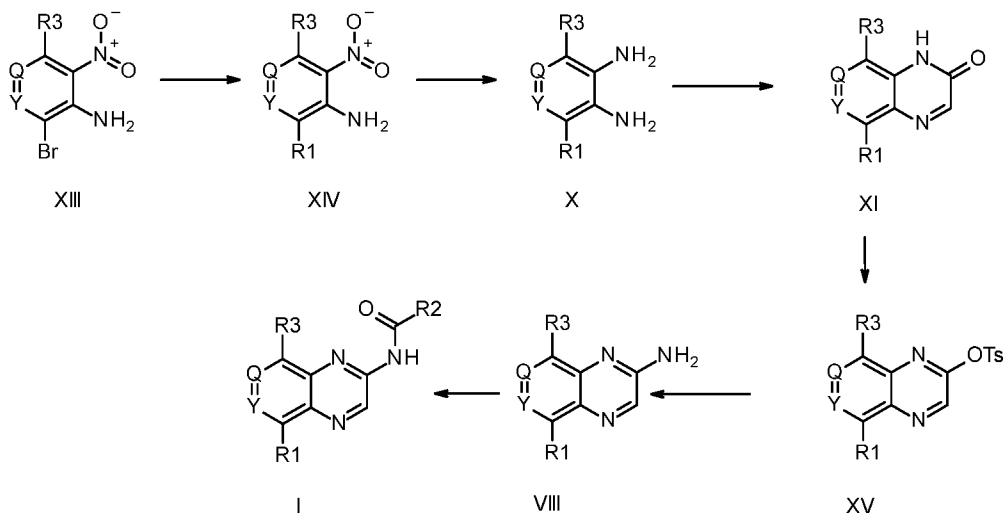
- a) un compuesto de fórmula II se somete a una reacción de nitración, seguida de reducción para obtener el compuesto de fórmula IV; un compuesto de fórmula IV se cicla para obtener un compuesto de fórmula V; un compuesto de fórmula V se trata con cloro seguido de reacción de aminación catalizada por cobre para obtener el compuesto VII; un compuesto de fórmula VII se hace reaccionar en una reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula VIII utilizando un catalizador y una base; un compuesto de

10

fórmula VIII se convierte en un compuesto de fórmula I mediante amidación convencional o condiciones de formación de carbamida donde Q, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados descritos anteriormente,



- b) un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un éster o ácido borónico mediante condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula IX o se hace reaccionar con una amina en una reacción de sustitución nucleofílica con elevación de la temperatura para formar un compuesto de fórmula IX; un compuesto de fórmula IX se reduce a un compuesto de fórmula X y se cicla en un compuesto de fórmula XI; un compuesto de fórmula XI se trata con cloro seguido de reacción de aminación catalizada por cobre para obtener un compuesto VIII y, finalmente, el compuesto VIII reacciona con un compuesto de fórmula I en condiciones convencionales de amidación o formación de carbamida y donde Q, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados descritos anteriormente,



- c) un compuesto de fórmula XIII se hace reaccionar con un éster o ácido borónico en condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula XIV; un compuesto de fórmula XIV se reduce a un compuesto de fórmula X y se somete a ciclación para obtener un compuesto de fórmula XI; un compuesto de fórmula XI se somete a tosilación seguida de aminación catalizada por metal para obtener un compuesto VIII y, finalmente, un compuesto VIII reacciona con un compuesto de fórmula I en condiciones convencionales de amidación o formación de carbamida y donde Q, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados descritos anteriormente,

- d) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido, o

- e) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

5. Preparado farmacéutico que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
6. Preparado farmacéutico según la reivindicación 5 que comprende excipientes y/o adyuvantes adicionales.
- 5 7. Preparado farmacéutico que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional de medicamento.
8. Proceso para la preparación de un preparado farmacéutico, caracterizado porque un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforman en una forma farmacéutica adecuada junto con un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido.
- 10 9. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.
- 15 10. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.
11. Medicamento según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o trastorno hiperproliferativo es cáncer.
- 20 12. Medicamento según la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona a partir del grupo compuesto por leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia granulocítica aguda, cáncer de corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, hiperplasia de cuello uterino, cáncer coriónico, leucemia granulocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, trombocitosis esencial, carcinoma genitourinario, glioma, glioblastoma, leucemia de célula pilosas, carcinoma de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma pulmonar, linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinoma pancreática maligno, carcinoma medular de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, micosis fungoide, leucemia mieloide y linfocítica, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar no microcítico, sarcoma osteogénico, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, policitemia vera, carcinoma cerebral primario, macroglobulinemia primaria, cáncer de próstata, cáncer de células renales, rhabdomyosarcoma, cáncer de piel, cáncer pulmonar microcítico, carcinoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de tiroides y tumor de Wilms.
- 25 13. Medicamento según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o trastorno hiperproliferativo se selecciona a partir del grupo compuesto por degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Crohn, cirrosis, trastornos relacionados con inflamación crónica, retinopatía diabética proliferativa, vitreoretinopatía proliferativa, retinopatía del prematuro, granulomatosis, hiperproliferación inmunitaria asociada con trasplante de órgano o tejido y enfermedad o trastorno inmunoproliferativo seleccionado a partir del grupo compuesto por enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperproliferación vascular secundaria a hipoxia retiniana y vasculitis.
- 30 14. Medicamento según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o trastorno infeccioso se selecciona a partir del grupo compuesto por
 - a) enfermedades infecciosas inducidas por virus, que están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae y/o adenovirus donde los retrovirus se seleccionan entre lentivirus u oncorretrovirus, donde el lentivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VIHS, VAEC, VMV y VAIE, y el oncorretrovirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HTLV-I, HTLV-II y VLB, el hepadnavirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHB, GSHV y WHV, el herpesvirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHS I, VHS II, EBV, VZV, HCMV o VHH 8 y el flaviviridae se selecciona a partir del grupo compuesto por HCV, virus del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla,
 - 35 b) enfermedades infecciosas bacterianas causadas por una bacteria Gram-positiva donde la bacteria Gram-positiva se selecciona a partir del grupo compuesto por estafilococos sensibles y resistentes a meticilina (incluidos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* y estafilococos coagulasa negativos), *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA), estreptococos sensibles y resistentes a penicilina (incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*
 - 40
 - 45
 - 50

- 5 *agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* y estreptococos del grupo C [GCS], estreptococos del grupo G [GGS] y *Streptococcus viridans*), enterococos (incluidas cepas sensibles y resistentes a vancomicina como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia* spp. (incluida *C. pneumoniae*) y *Mycobacterium tuberculosis*,
- 10 c) enfermedades infecciosas bacterianas que están causadas por bacterias Gram-negativas donde las bacterias Gram-negativas se seleccionan a partir del grupo compuesto por el género *Enterobacteriaceae*, que incluye *Escherichia* spp. (incluida *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., el género *Pseudomonas* (incluida *P. aeruginosa*), *Moraxella* spp. (incluida *M. catarrhalis*), *Haemophilus* spp. y *Neisseria* spp.,
- d) enfermedades infecciosas inducidas por parásitos intracelulares activos seleccionados a partir del grupo compuesto por el filo *Apicomplexa*, o *Sarcomastigophora* (incluidos *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* o *Theileria*), *Cryptosporidia*, *Sarcocystida*, *Amoebia*, *Coccidia* y *Trichomonadia*.
15. Set (kit) compuesto por envases independientes de
- 15 a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas la proporciones, y
- b) una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento.