

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 019 235**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2022** **PCT/EP2022/061379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2022** **WO22229341**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2022** **E 22727008 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** **EP 4330250**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos capaces de activar STING**

30 Prioridad:

29.04.2021 EP 21171155

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2025

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.00%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**CAROTTA, SEBASTIAN;
DAHMAN, GEORG;
GODBOUT, CÉDRICKX;
HANDSCHUH, SANDRA RUTH;
NAR, HERBERT;
OOST, THORSTEN;
REISER, ULRICH y
TREU, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 019 235 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

Compuestos heterocíclicos capaces de activar STING

Campo de la invención

La presente invención se refiere a pequeñas moléculas capaces de activar el estimulador de genes de interferón (STING, por sus siglas en inglés) y sus sales. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos capaces de activar STING. Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, así como su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas o moduladas por STING. En particular, las composiciones farmacéuticas de la invención resultan adecuadas para el tratamiento de la inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y como adyuvantes de vacunas.

Antecedentes de la invención

STING es uno de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRP, por sus siglas en inglés) que desempeña un papel central en el sistema inmunitario innato, distinguiendo patógenos y células huésped mediante la detección de señales de peligro extracelulares e intracelulares, incluyendo patrones moleculares asociados a daño (PMAD) y patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP). Estos procesos de reconocimiento constituyen la primera línea de defensa contra infecciones víricas y bacterianas, así como células malignas. Sin embargo, los patógenos, así como las células cancerosas, han desarrollado evolutivamente formas de evadir el reconocimiento por parte del sistema inmunitario. De esta manera, el objetivo de las inmunoterapias es inducir una respuesta inmunitaria específica de antígeno o reactivar una respuesta preexistente en determinados tipos de células del sistema inmunitario contra los invasores patogénicos o células cancerosas.

Entre los PRRP, STING (también conocido como TMEM173, MPYS, MITA o ERIS) pertenece a la familia de sensores de ácidos nucleicos y es el adaptador para la señalización del ADN citosólico. En las células de mamíferos, en un estado saludable, el ADN está compartimentalizado en el núcleo. En situaciones patogénicas, tales como invasiones de patógenos que contienen ADN, o en células malignas, el ADN está presente en el citoplasma. En ellas, STING es fundamental para detectar el ADN citosólico anteriormente indicado y para inducir una reacción inmune contra el evento patogénico.

En su estado basal, STING existe en forma de un dímero con su dominio N-terminal anclado en el retículo endoplasmático (RE) y el dominio C-terminal en el citosol. Los dinucleótidos cíclicos (DNC), generados por la proteína GMP cíclico-AMP sintetasa (cGAS, por sus siglas en inglés), son los ligandos naturales de STING (Ablasser et al, Nature 498, 380 - 384, 2013). La unión de los DNC a STING induce cambios conformacionales que permiten la unión y activación de la quinasa de unión a TANK (TBK1) y el factor regulador de interferón 3 (IRF3), seguido de la relocalización del RE a endosomas perinucleares (Liu et al, Science 347, n.º 6227, 2630-1 - 2630-14, 2015). La fosforilación del factor de transcripción IRF3 y NF-κB por TBK1 resulta en la expresión de múltiples citoquinas, incluyendo interferón de tipo I (IFN).

La producción de IFN de tipo I por células presentadoras de antígenos y otros tipos de células se considera un evento clave en la activación de las células T y, de esta manera, en la diferenciación de células T CD4 y CD8 efectoras específicas de antígeno. Se ha mostrado que la falta de IFN tipo I resulta en una respuesta inmune dependiente de células T reducida contra infecciones víricas o células tumorales (Zitvogel et al., Nature Reviews Immunology 15, 405 - 414, 2015). Por otro lado, la presencia de una firma de IFN de tipo I durante el tratamiento contra el cáncer está asociada a un número incrementado de células T infiltrantes de tumores y un resultado clínico potencialmente favorable (Sistigu et al., Nature Medicine 20, 1301-1309, 2014).

La secreción eficiente de IFN de tipo I en el microambiente tumoral y la inducción de una respuesta inmune dependiente de células T contra las células cancerosas depende de la presencia de STING, tal como se ha mostrado en estudios recientes en ratones (Woo et al., Immunity 41, 5, 830 - 842, 2014; Corrales et al, Cell Reports 11, 1018 - 1030, 2015; Deng et al., Immunity 41, 5, 843 - 852, 2014). La eliminación de STING resultó en niveles reducidos de IFN de tipo I en el microambiente tumoral y en un efecto antitumoral reducido en varios modelos de tumores en ratones, destacando de esta manera la importancia de la presencia de IFN de tipo I. Por otro lado, la activación específica de STING resultó en una mejor respuesta inmune de células T específicas de antígeno contra las células cancerosas.

Los interferones de tipo I pueden potenciar significativamente las respuestas inmunitarias antitumorales al inducir la activación tanto de las células inmunitarias adaptativas como de las innatas.

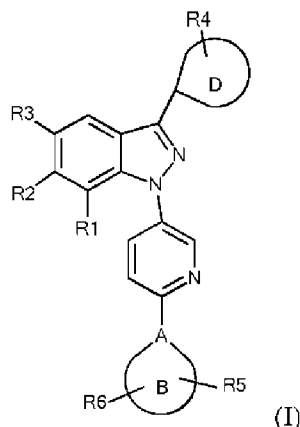
Dada la importancia de IFN de tipo I en varias neoplasias malignas, incluidas las infecciones víricas y la terapia del cáncer, las estrategias que permiten la activación específica de STING son de interés terapéutico. La activación de STING puede ser sinérgica con diversos agentes quimioterapéuticos aprobados u otras terapias antitumorales, tales como la radioterapia (Wu et al., Med Res Rev 2020 May;40(3):1117-1141), o con terapias de enfermedades infecciosas.

En la técnica anterior, los moduladores de molécula pequeña de STING se describen, por ejemplo, en el documento n.º WO2020/075790.

Descripción resumida de la invención

Los compuestos según la presente invención son nuevos activadores de STING, tal como se ha mostrado en un sistema informador *in vitro* utilizando la línea celular informadora THP1-Blue.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



en la que:

A es N o C,

B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 elementos que contiene 1 o 2 átomos de N,

un heterociclilo bicíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N,

un heterociclilo bicíclico de 7 a 11 elementos que contiene 2 átomos de N,

un heterociclilo bicíclico de 7 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de O,

un heterociclilo monocíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O y S,

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 3 heteroátomos, 2 de los cuales son N y el otro es O

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de S,

un heterociclilo bicíclico de 10 elementos que contiene 3 átomos de N, 2 de los cuales están sustituidos con alquilo C₁₋₆, fenilo y

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 3 átomos de N,

D es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

un heteroarilo bicíclico de 9 elementos que contiene 2 átomos de N,

un heteroarilo bicíclico de 10 elementos que contiene 1 átomo de N, y benzodioxol,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -CF₃, alquínilo C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ y halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆-OH, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y -pirazolil-alquilo C₁₋₆,

R³ es -H o alquilo C₁₋₆,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₃ y N(alquilo C₁₋₃)₂,

R⁵ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -S(O₂)-alquilo C₁₋₆, -NH-S(O₂)-alquilo C₁₋₆, =O, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NR^{5.1}R^{5.2}, alquilén C₁₋₆-C(O)OH, -S(O₂)-NH₂, -pirrolidín-2-ona-1-ilo, -tetrazolilo y un heteroarilo de 5 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, sustituido con R^{5.3};

R^{5.1} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

R^{5.2} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-R^{5.3},

R^{5.3} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆ y un heteroarilo de 6 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N y O,

R⁶ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, =O y -C(O)OH,

o una sal de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos, tal como se definen en la presente memoria, resultan particularmente adecuados para el tratamiento de procesos fisiopatológicos asociados a STING o modulados por el mismo, particularmente para el tratamiento de inflamación, enfermedades alérgicas o autoinmunitarias, enfermedades

infecciosas o cáncer, o para la utilización como adyuvantes de vacunas. En otro aspecto, la invención se refiere al método de tratamiento que involucra los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos. En otro aspecto, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) a modo de medicamento. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula general (I). En otro aspecto, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) en una combinación de medicamentos que comprende sustancias activas adicionales. En otra realización, la invención proporciona los esquemas de síntesis generales para compuestos de la fórmula general (I), incluyendo ejemplos y métodos.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención muestran varias propiedades ventajosas, tales como una afinidad de unión favorable a STING humano, una actividad celular favorable según medición de la EC_{50} celular, es decir, en células portadoras de diferentes alelos de STING humano, y una permeabilidad favorable en ensayos celulares.

De esta manera, en un aspecto adicional, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), incluidos las sales de los mismos, que activan STING y, por lo tanto, inducen la producción de citoquinas de manera dependiente de STING *in vitro* y/o *in vivo* y poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas adecuadas para la utilización en terapia, es decir, para la utilización como medicamentos.

Los compuestos según la presente invención generalmente muestran una EC_{50} celular en la versión "HAQ" de STING inferior a 10 μ M, preferentemente inferior a 7 μ M, más preferentemente inferior a 5 μ M, y lo más preferentemente inferior a 3 μ M.

Además, los compuestos según la presente invención muestran, además, una EC_{50} celular inferior a 10 μ M, preferentemente inferior a 7 μ M, más preferentemente inferior a 5 μ M, y lo más preferentemente inferior a 3 μ M en la variante "H232R" del STING humano (en ocasiones también designado como "tipo salvaje", Yi et al., 2013; PLOS ONE 8(10)).

Además, los compuestos según la presente invención también muestran una EC_{50} celular inferior a 10 μ M, preferentemente inferior a 7 μ M, más preferentemente inferior a 5 μ M, y lo más preferentemente, inferior a 3 μ M en la variante "R232H" de STING humano.

Además, los compuestos según la presente invención también muestran una EC_{50} celular inferior a 10 μ M, preferentemente inferior a 7 μ M, más preferentemente inferior a 5 μ M, y lo más preferentemente, inferior a 3 μ M en la variante "R293Q" del STING humano.

Además, los compuestos según la presente invención también muestran una EC_{50} celular inferior a 10 μ M, preferentemente inferior a 7 μ M, más preferentemente inferior a 5 μ M, y lo más preferentemente, inferior a 3 μ M en la variante "AQ" del STING humano.

"H232R", "R232H" y "R293Q" son sustituciones de aminoácidos individuales en la posición dada. "AQ" es una variante que consiste en dos sustituciones: G230A y R293Q, y "HAQ" es una variante de STING que consiste en tres sustituciones: R71H, G230A y R293Q (Yi et al., 2013; PLOS ONE 8(10)). La actividad contra diferentes variantes de STING humano resulta ventajosa, ya que maximiza la probabilidad de inducir la respuesta farmacológica deseada en pacientes con polimorfismos de nucleótido único.

Además, los compuestos de la presente invención muestran una unión favorable a la proteína STING humana. Una afinidad de unión favorable a STING humano en combinación con actividad celular favorable y/o propiedades farmacocinéticas favorables pueden permitir dosis más bajas para la eficacia farmacológica. Las dosis más bajas presentan las ventajas de una menor "carga de fármacos" o "carga de medicamentos" (el fármaco principal y metabolitos del mismo) para el paciente, lo que podría causar menos efectos secundarios, así como menores costes de producción del producto farmacéutico.

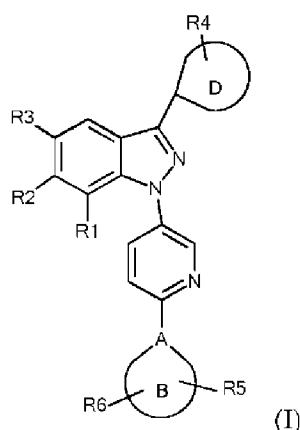
La unión de compuestos a proteínas se puede determinar mediante métodos conocidos, tales como la resonancia del plasmón superficial, ensayo de proximidad por centelleo, calorimetría de titulación isotérmica o fluorimetría de escaneo diferencial. En este último ensayo, la temperatura a la que una proteína se despliega, también llamada temperatura de fusión (T_f), se mide a partir de cambios en la fluorescencia de un pigmento que se une a las partes hidrofóbicas de la proteína. Los cambios de T_f al unirse una molécula pequeña están correlacionados con la afinidad de unión de dicha molécula pequeña. Una afinidad de unión elevada de un agonista de STING se refleja en un cambio en la T_f de >10 °K, preferentemente >13 °K, más preferentemente >15 °K.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención muestran una buena permeabilidad celular, facilitando la interacción con la diana de la proteína STING intracelular, medida en la línea celular Caco-2, con una $P_{app,AB}$ medida de lado apical a lado basolateral de la monocapa celular (Caco-2 A $\rightarrow$ B) superior a 5×10^{-6} cm/s, preferentemente superior a 8×10^{-6} cm/s, y más preferentemente superior a 10×10^{-6} cm/s. Además, los compuestos de la invención muestran una baja relación de eflujo de las células Caco (calculada tal como se muestra a continuación) de <8 ,

preferentemente <5, más preferentemente <3,5, lo que significa un buen tiempo de residencia dentro de las células, facilitando de esta manera una mayor duración de la interacción con la diana.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención presentan una solubilidad >40 µg/ml a pH 6,8, preferentemente >50 µg/ml a pH 6,8, más preferentemente >60 µg/ml a pH 6,8, tal como se muestra a continuación, facilitando de esta manera la utilización de estos compuestos para la administración sistémica, así como para la administración por inhalación o intratumoral.

Los compuestos de la invención según la fórmula general (I):



en la que:

A es N o C,

B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 elementos que contiene 1 o 2 átomos de N,

un heterociclilo bicíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N,

un heterociclilo bicíclico de 7 a 11 elementos que contiene 2 átomos de N,

un heterociclilo bicíclico de 7 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de O,

un heterociclilo monocíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O y S,

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 3 heteroátomos, 2 de los cuales son N y el otro es O

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de S,

un heterociclilo bicíclico de 10 elementos que contiene 3 átomos de N, 2 de los cuales están sustituidos con alquilo C₁₋₆, fenilo y

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 3 átomos de N,

D es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

un heteroarilo bicíclico de 9 elementos que contiene 2 átomos de N,

un heteroarilo bicíclico de 10 elementos que contiene 1 átomo de N, y benzodioxol,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -CF₃, alquino C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ y halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alquino C₁₋₆-OH, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y -pirazolil-alquilo C₁₋₆,

R³ es -H o alquilo C₁₋₆,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₃ y N(alquilo C₁₋₃)₂,

R⁵ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -S(O₂)-alquilo C₁₋₆, -NH-S(O₂)-alquilo C₁₋₆, =O, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NR^{5.1}R^{5.2}, alquilén C₁₋₆-C(O)OH, -S(O₂)-NH₂, -pirrolidín-2-ona-1-ilo, -tetrazolilo y un heteroarilo de 5 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, sustituido con R^{5.3};

R^{5.1} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

R^{5.2} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-R^{5.3},

R^{5.3} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆ y un heteroarilo de 6 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N y O,

R⁶ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, =O y -C(O)OH,

o una sal de los mismos tal como se definen en la presente memoria resultan particularmente adecuados para el tratamiento de procesos fisiopatológicos asociados a STING o modulados por el mismo, particularmente para el tratamiento de inflamación, enfermedades alérgicas o autoinmunitarias, enfermedades infecciosas o cáncer, o para la utilización como adyuvantes de vacunas. De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto, la presente invención se refiere, además, a compuestos de fórmula (I) tal como se define en la presente memoria o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización como medicamento. Otros aspectos de la presente invención

resultarán evidentes para el experto en la materia directamente a partir de la descripción y ejemplos anteriores y siguientes.

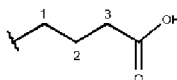
Términos y definiciones utilizados

Los términos no definidos específicamente en la presente memoria deben presentar los significados atribuidos a ellos por el experto en la materia a la luz de la exposición y el contexto. Sin embargo, tal como se utilizan en la especificación, a menos que se especifique otra cosa, los términos siguientes presentan el significado indicado y se siguen las convenciones siguientes.

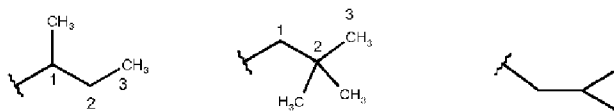
En los grupos, radicales o fracciones definidos posteriormente, el número de átomos de carbono con frecuencia se especifica precediendo al grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo o radical alquilo que presenta 1 a 6 átomos de carbono. En general, en grupos como HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (ciano), HOOC, F₃C o similares, el experto en la materia puede identificar el punto o puntos de unión del radical a la molécula a partir de las valencias libres del grupo mismo. Para grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquilenos C₁₋₃" se refiere a un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, en donde este último está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

En el caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de discrepancia, prevalecerá la fórmula. Puede utilizarse una línea ondulada en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula nuclear definida.

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



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



Puede utilizarse la línea ondulada en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula nuclear definida.

1.1.1.1 Término sustituido

El término "sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que uno o más hidrógenos en el átomo designado se han sustituido por un grupo seleccionado de un grupo definido de sustituyentes, siempre que la valencia normal del átomo designado no se supere, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Del mismo modo, el término "sustituido" puede usarse en relación con una fracción química en lugar de un solo átomo, p. ej., "alquilo sustituido", "arilo sustituido" o similar.

1.1.1.2 Estereoquímica-Solvatos-Hidratos

A menos que se indique específicamente, a lo largo de toda la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dado comprenderá tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriormente indicadas, en la que existen tales isómeros y enantiómeros, así como solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos.

A menos que se indique específicamente, también las "sales farmacéuticamente aceptables" como se definen con más detalle posteriormente comprenderán los solvatos de las mismas, tales como, por ejemplo, los hidratos.

1.1.1.3 Estereoisómeros

En general, pueden obtenerse estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con principios sintéticos conocidos por el experto en la materia, p. ej., mediante separación de las mezclas correspondientes, mediante la utilización de materiales de partida estereoquímicamente puros y/o mediante síntesis estereoselectiva. Es conocido de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis, p. ej., partiendo de materiales de partida ópticamente activos y/o mediante la utilización de reactivos quirales.

Pueden prepararse compuestos enantioméricamente puros de la presente invención o compuestos intermedios, mediante síntesis asimétrica, por ejemplo mediante la preparación y posterior separación de compuestos diastereoméricos o intermedios apropiados, los cuales pueden separarse mediante métodos conocidos (p. ej., mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o mediante la utilización de reactivos quirales, tales como materiales de partida quirales, catalizadores quirales o auxiliares quirales.

Además, es conocido para el experto en la materia cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, tal como mediante separación cromatográfica de las mezclas racémicas correspondientes en fases estacionarias quirales, o mediante resolución de una mezcla racémica utilizando un agente de resolución apropiado, p. ej., mediante formación de sal diastereomérica del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, posterior resolución de las sales y liberación del compuesto deseado a partir de la sal, o mediante derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, posterior separación de diastereómeros y eliminación del grupo auxiliar quiral, o mediante resolución cinética de un racemato (p. ej., mediante resolución enzimática), mediante cristalización enantioselectiva a partir de un conglomerado de cristales enantiomorfos bajo condiciones adecuadas, o mediante cristalización (fraccionada) a partir de un solvente adecuado en la presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

1.1.1.4 Sales

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

Tal como se utiliza en la presente memoria, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a los derivados de los compuestos dados a conocer en donde el compuesto parental se modifica mediante la formación de sales de ácido o base de los mismos. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares.

Por ejemplo, entre dichas sales se incluyen sales de ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido genticónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metil-bencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de amoníaco, L-arginina, calcio, 2,2'-iminobis(etano), L-lisina, magnesio, N-metil-D-glucamina, potasio, sodio y tris(hidroximetil)aminometano.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de otros ácidos aparte de los anteriormente mencionados que, por ejemplo, resultan útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (p. ej., sales trifluoroacetato), también comprenden una parte de la invención.

1.1.1.5 Halógeno

El término halógeno denota flúor, cloro, bromo y yodo.

1.1.1.6 Heteroátomos

Los heteroátomos pueden estar presentes en todos los posibles estados de oxidación. Por ejemplo, el azufre puede estar presente como sulfóxido ($R-S(O)-R'$) y sulfona ($-R-S(O)_2-R'$).

1.1.1.7 Alquilo

El término "alquilo C_{1-n} ", en el que "n" es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 o 6, solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilo C_{1-5} comprende los radicales H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ y $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

1.1.1.8 Alquilenos

El término "alquilenos C_{1-n} ", en el que "n" es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 o 6, preferentemente 4, 5 o 6, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical alquilo divalente acíclico, saturado, ramificado o lineal que contiene 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilenos C_{1-4} incluye $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)_2-$ y $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

1.1.1.9 Alquenilos

El término "alquenilos C_{2-m} " se utiliza para un grupo "alquilo C_{2-m} " en el que "m" es un número entero seleccionado de 3, 4, 5 o 6, preferentemente 4, 5 o 6, si por lo menos dos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí por un doble enlace.

1.1.1.10 Alquenilenos

El término "alquenilenos C_{2-m} " se utiliza para un grupo "alquilenos C_{2-m} " en el que "m" es un número entero seleccionado de 3, 4, 5 o 6, preferentemente 4, 5 o 6, si por lo menos dos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí por un doble enlace.

1.1.1.11 Alquiniolos

El término "alquiniolos C_{2-m} " se utiliza para un grupo "alquilo C_{2-m} " en el que "m" es un número entero seleccionado de 3, 4, 5 o 6, preferentemente 4, 5 o 6, si por lo menos dos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí por un triple enlace.

1.1.1.12 Alquiniolenos

El término "alquiniolenos C_{2-m} " se utiliza para un grupo "alquilenos C_{2-m} " en el que "m" es un número entero seleccionado de 3, 4, 5 o 6, preferentemente 4, 5 o 6, si por lo menos dos de aquellos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí por un triple enlace.

1.1.1.13 Cicloalquilos

El término "cicloalquilos C_{3-n} ", en el que "n" es un número entero seleccionado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8, preferentemente 4, 5 o 6, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarburo no ramificado, saturado, cíclico con 3 a k átomos de C. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C_{3-7} " incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

1.1.1.14 Cicloalquenilos

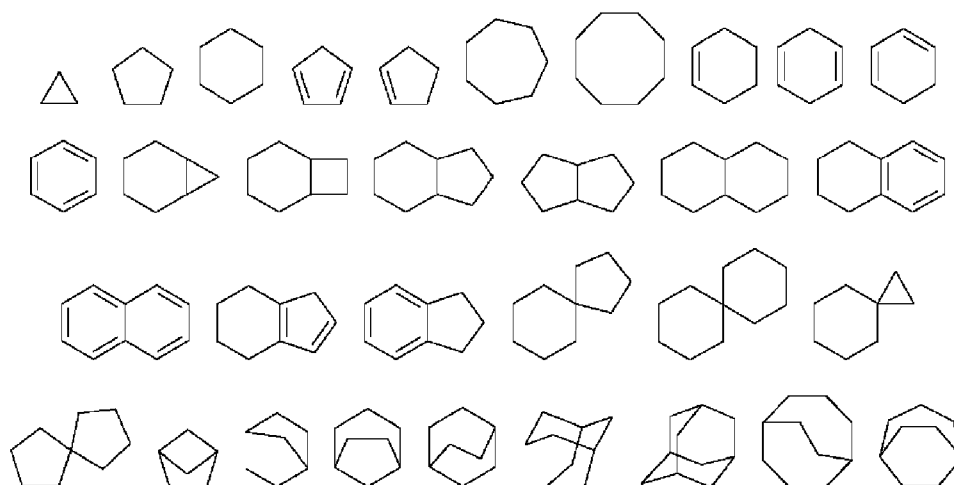
El término "cicloalquenilos C_{3-k} ", en el que "k" es un número entero seleccionado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8, preferentemente 4, 5 o 6, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarburo cíclico, insaturado, pero no aromático, no ramificado, con entre 3 y k átomos de C, por lo menos dos de los cuales están unidos entre sí por un doble enlace. Por ejemplo, el término "cicloalquenilo C_{3-7} " incluye ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y cicloheptatrienilo.

1.1.1.15 Halo-(alquilo, alquilenos o cicloalquilo)

El término "halo" añadido a un grupo "alquilo", "alquilenos" o "cicloalquilo" (saturado o insaturado) define un grupo alquilo, alquilenos o cicloalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro o bromo, preferentemente flúor y cloro, con particular preferencia flúor. Entre los ejemplos se incluyen: H_2FC- , HF_2C- , F_3C- .

1.1.1.16 Carbociclos

El término "carbociclos", ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a una estructura de anillo mono-, bi- o tricíclica que consiste en 3 a 14 átomos de carbono. El término "carbociclos" se refiere a sistemas de anillos completamente saturados, parcialmente saturados y aromáticos. El término "carbociclos" comprende sistemas fusionados, puenteados y espirocíclicos.



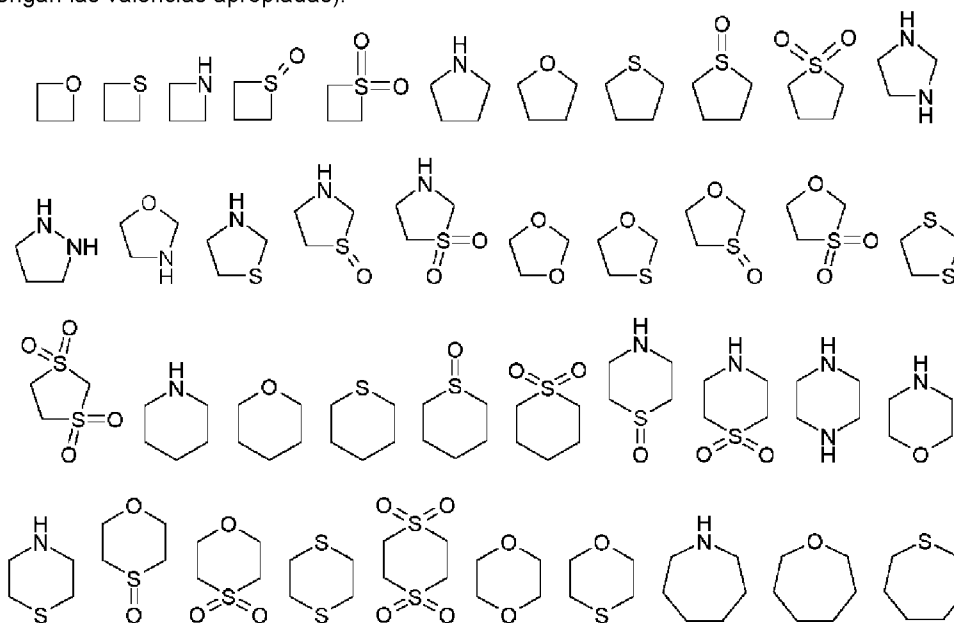
1.1.1.17 Arilo

El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono y que opcionalmente está fusionado adicionalmente con un segundo grupo carbocíclico de cinco o seis elementos que es aromático, saturado o insaturado. El arilo incluye, aunque sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

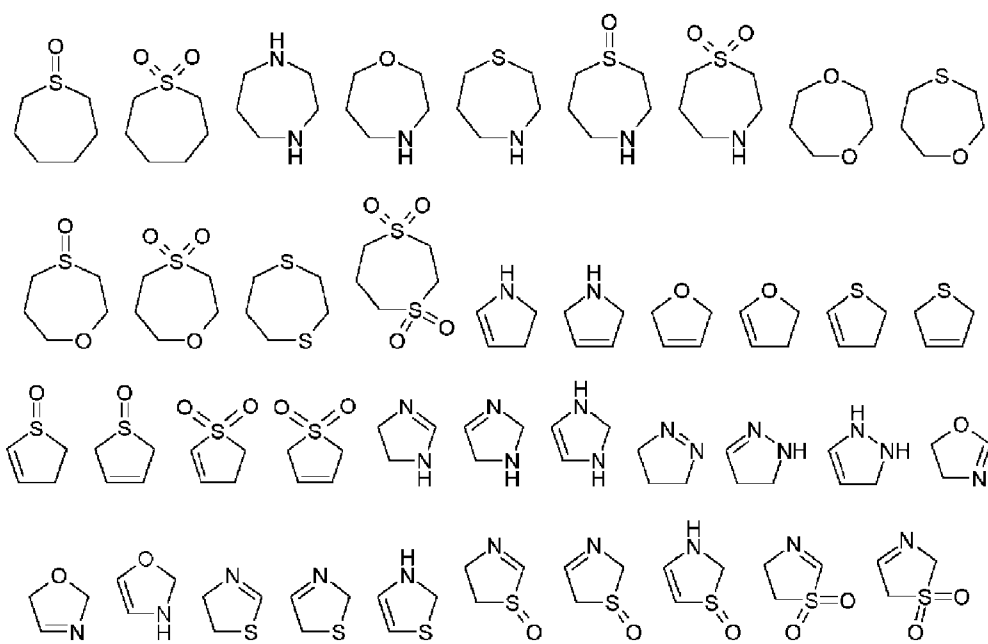
1.1.1.18 Heterociclilo

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o policíclico, saturado o insaturado, que opcionalmente comprende anillos aromáticos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO, SO₂, consistiendo en 3 a 14 átomos anulares en donde ninguno de los heteroátomos es parte del anillo aromático. El término "heterociclilo" pretende incluir todas las posibles formas isoméricas.

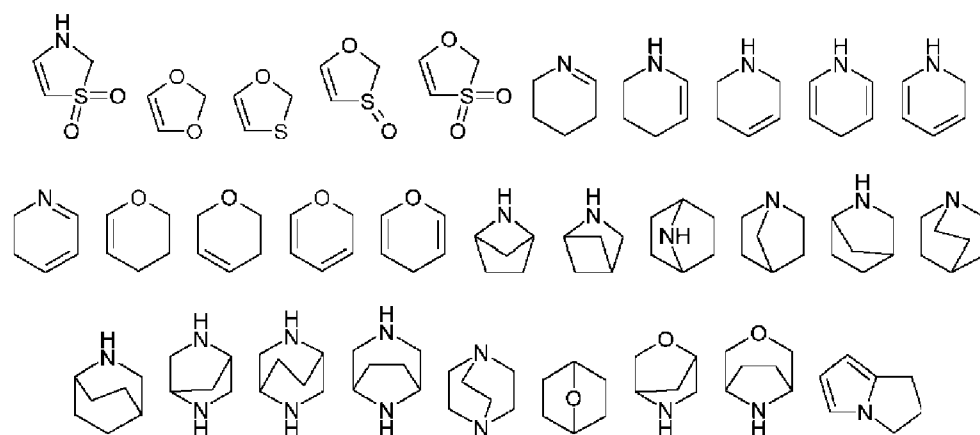
De esta manera, el término "heterocíclico" incluye las siguientes estructuras de ejemplo (no representadas como radicales, ya que cada forma se puede unir opcionalmente a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas):



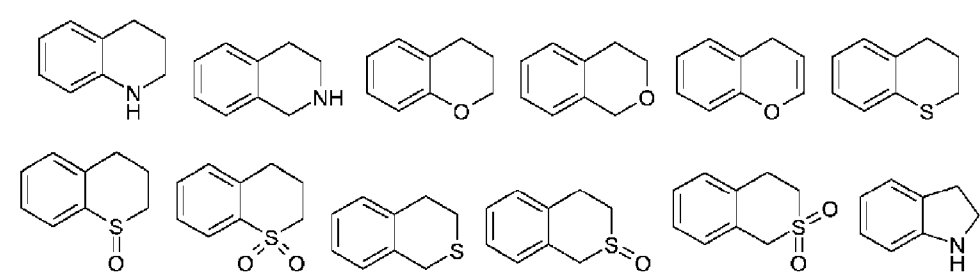
5



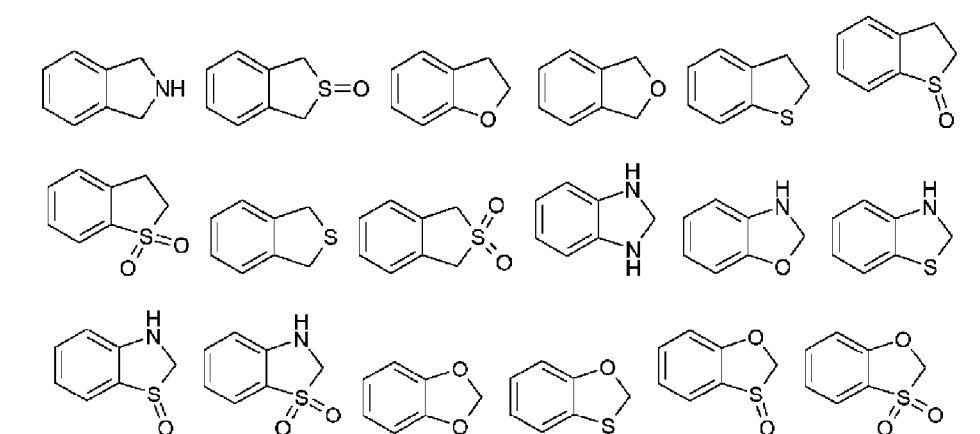
10

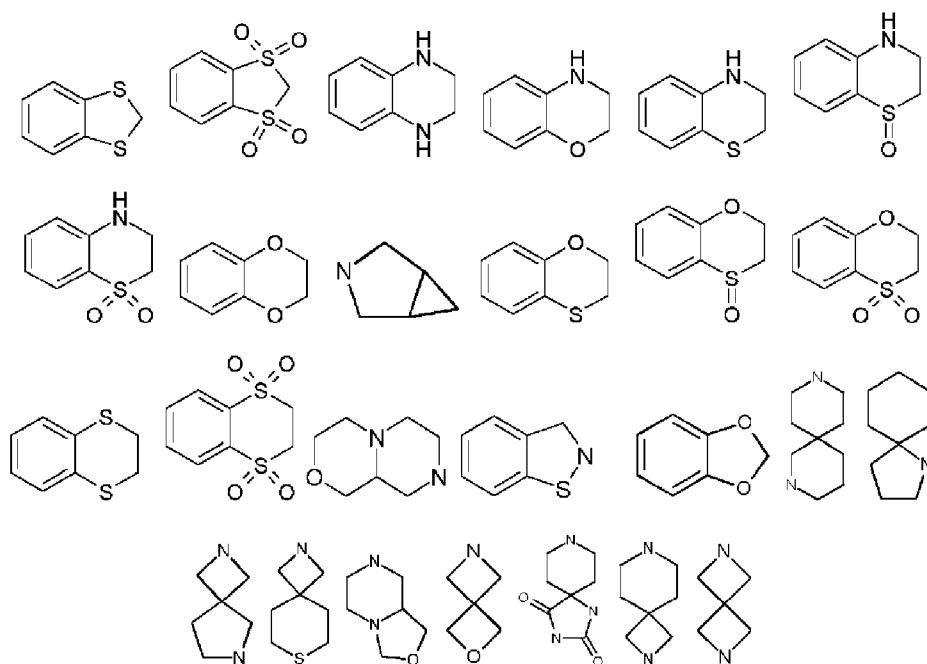


15



20

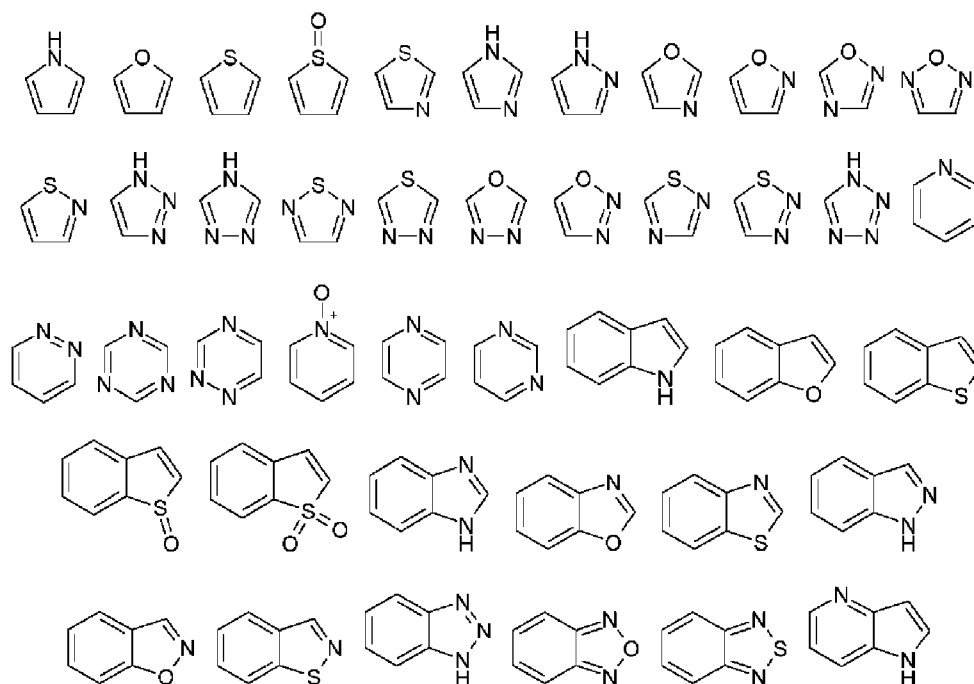


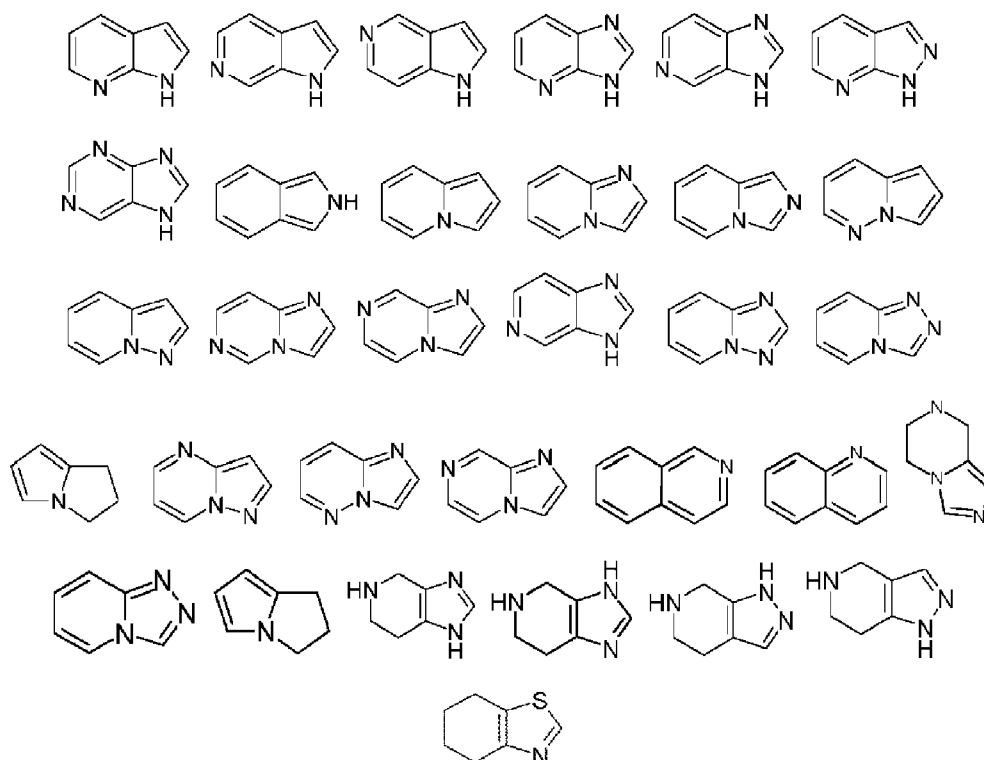


1.1.1.19 Heteroarilo

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o policíclico, que comprende por lo menos un anillo aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂, que consiste en 5 a 14 átomos anulares, en el que por lo menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático, en donde el sistema de anillos resultante debe ser químicamente estable. El término "heteroarilo" pretende incluir todas las posibles formas isoméricas.

De esta manera, el término "heteroarilo" incluye las siguientes estructuras de ejemplo (no representadas como radicales, ya que cada forma se puede unir opcionalmente a través de un enlace covalente a cualquier átomo siempre que se mantengan las valencias apropiadas):



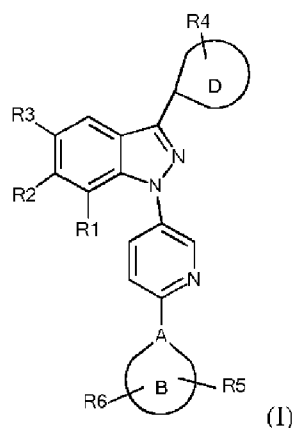


Muchos de los términos mencionados anteriormente pueden utilizarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y, en cada caso, presentan uno de los significados proporcionados anteriormente, de manera independiente unos de otros.

La expresión "sistemas de anillos bicíclicos" se refiere a grupos que consisten en 2 subestructuras cíclicas unidas, incluyendo sistemas de anillos espirocíclicos, fusionados y puenteados.

Realizaciones preferentes

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos,



en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆ y halógeno.

Otra realización particular se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, -Br y -Cl.

Otra realización particular se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -Br y -Cl.

Otra realización particular se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos,

en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno y en donde R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde R² es -H.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde R³ es -H.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde R² es -H y en donde R³ es -H.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -S(O₂)-alquilo C₁₋₆, =O, -C(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NR^{5.1}R^{5.2} y un heteroarilo de 5 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N y O, sustituido con R^{5.3}; y en donde R^{5.1} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y en donde R^{5.2} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -alquil C₁₋₆-R^{5.3}, y en donde R^{5.3} es -H o alquilo C₁₋₆.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -S(O₂)-alquilo C₁₋₆, -NH-S(O₂)-alquilo C₁₋₆, =O, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NR^{5.1}R^{5.2}, alquilén C₁₋₆-C(O)OH, -S(O₂)-NH₂, -pirrolidín-2-on-1-ilo y un heteroarilo de 5 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, sustituido con R^{5.3} y en donde

R^{5.1} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y en donde R^{5.2} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -alquilén C₁₋₆-R^{5.3}, y en donde R^{5.3} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆ y un heteroarilo de 6 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N y O. Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -S(O₂)-alquilo C₁₋₆, =O, -C(O)H, C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y -NR^{5.1}R^{5.2}, y en donde R^{5.1} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y en donde R^{5.2} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -S(O₂)-alquilo C₁₋₆, =O, -C(O)H, -C(O)NH₂, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo C₁₋₆.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)H, C(O)NH₂, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo C₁₋₆.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde R⁵ es -C(O)OH o -C(O)O-alquilo C₁₋₃.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R⁵ está ausente si lo exige la valencia atómica.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde R⁶ es -H o -C(O)OH:

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R⁶ está ausente si lo exige la valencia atómica.

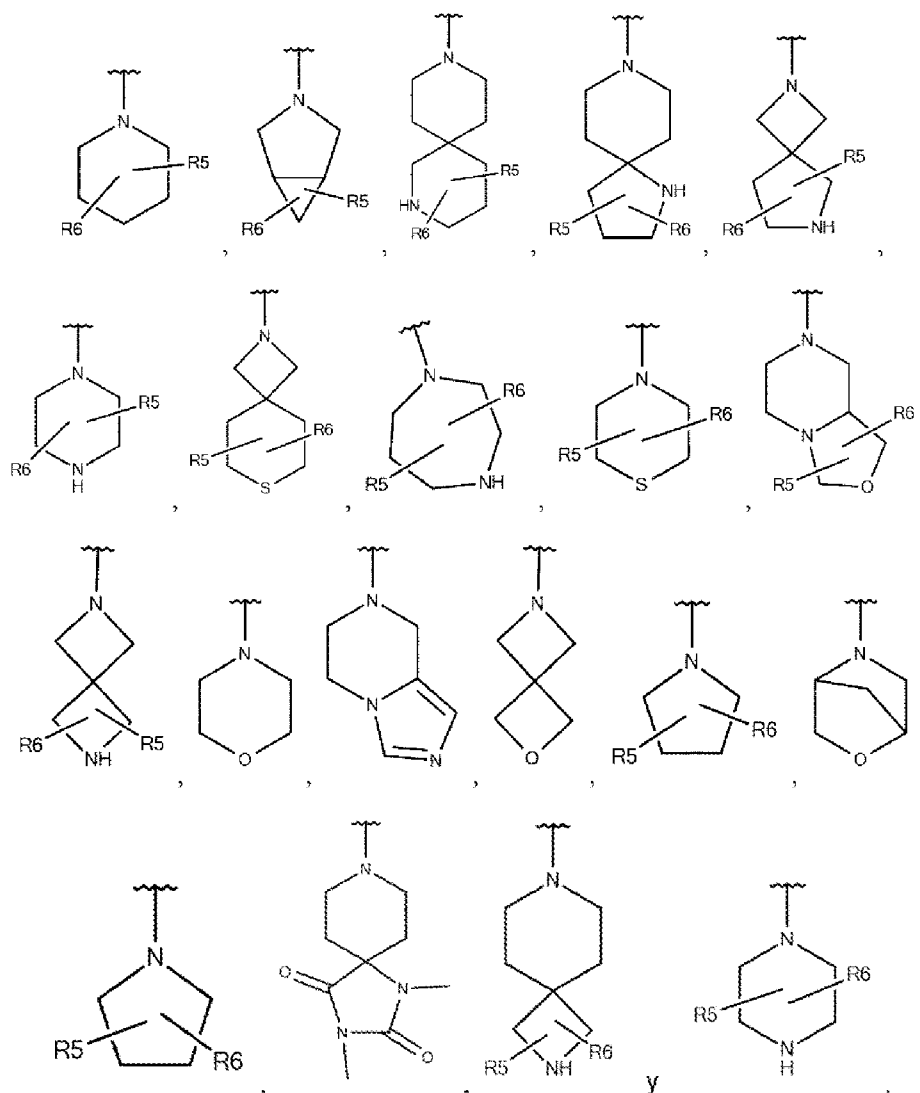
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, en donde R⁵ es -H y R⁶ es -H.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos en donde A es N.

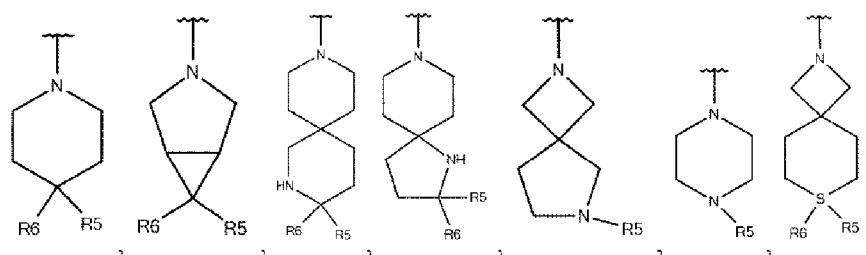
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un heterociclo monocíclico de 5 a 7 elementos que contiene 1 o 2 átomos de N, un heterociclilo bicíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N, un heterociclilo bicíclico de 7 a

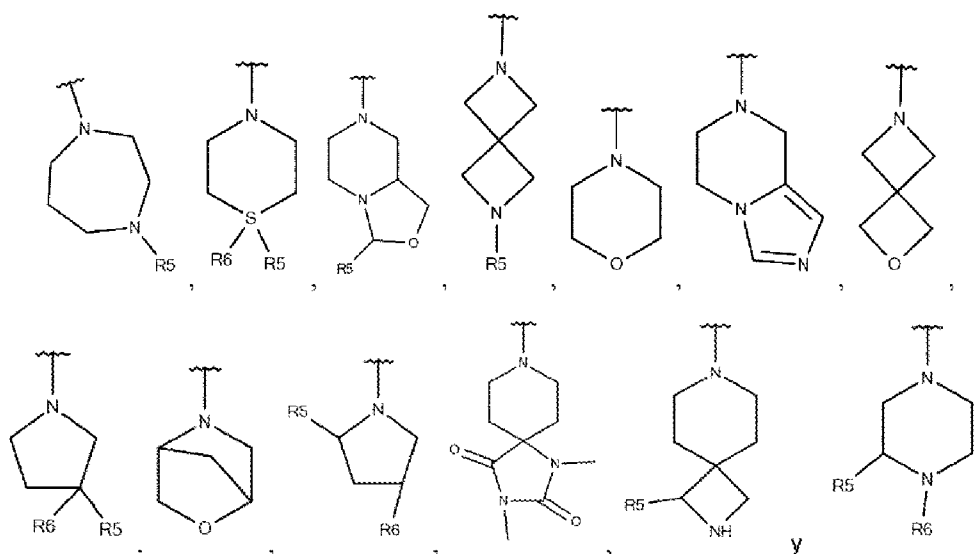
11 elementos que contiene de 2 a 3 átomos de N, un heterociclilo bicíclico de 7 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de O, un heterociclilo monocíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O y S, un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 3 heteroátomos, 2 de los cuales son N y el otro es O, un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de S, y un heterociclilo bicíclico de 10 elementos que contiene 3 átomos de N, 2 de los cuales están sustituidos con alquilo C₁₋₆.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

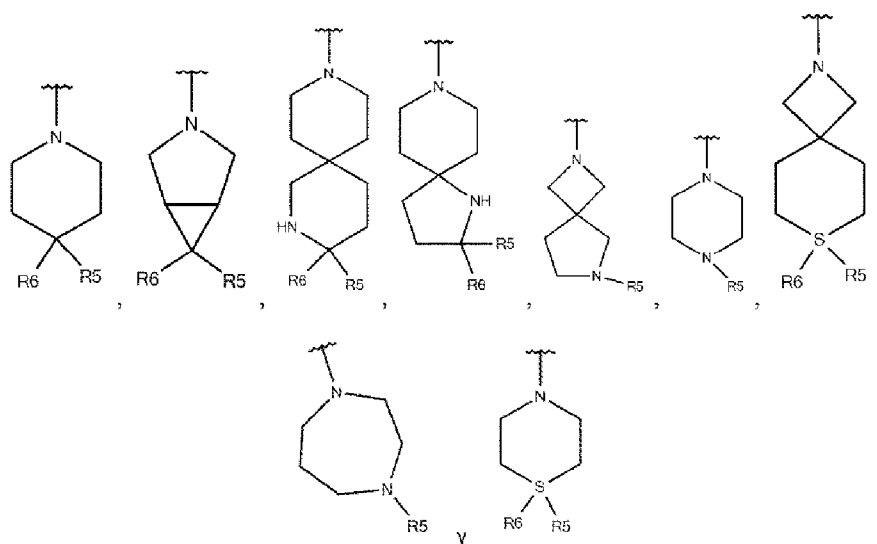


Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



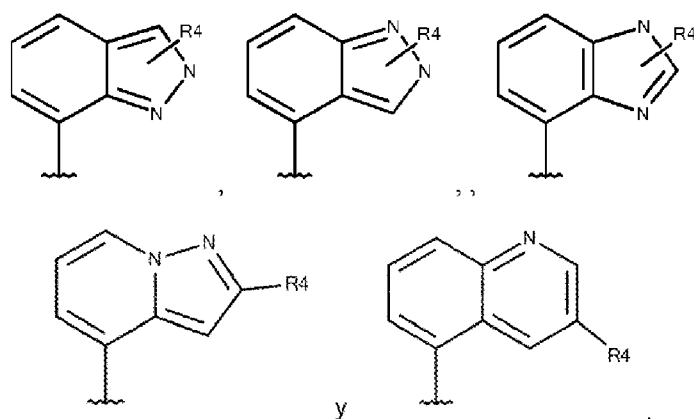


5 Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que B se selecciona del grupo que consiste en:

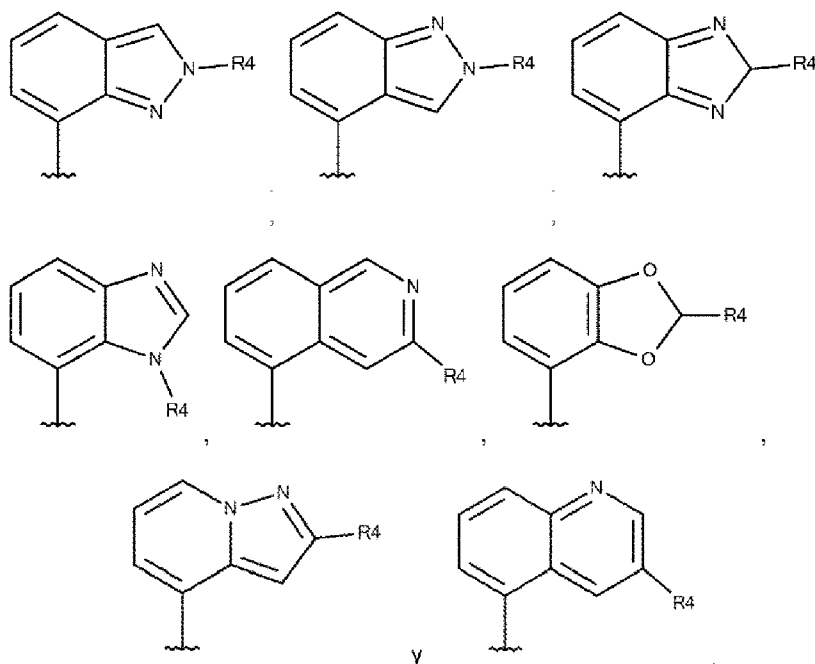


10 Otro realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en un heteroarilo bicíclico de 9 elementos que contiene 2 átomos de N y un heteroarilo bicíclico de 10 elementos que contiene 1 átomo de N.

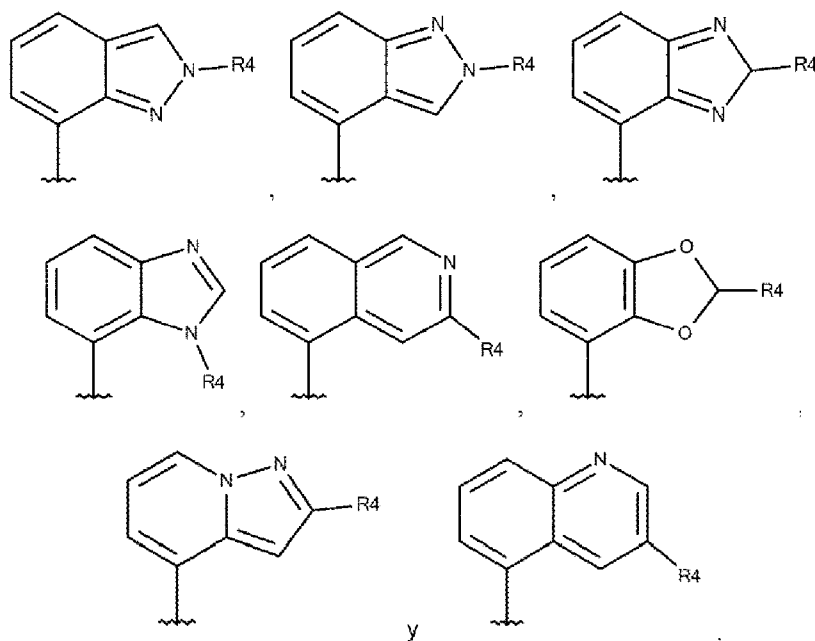
15 Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:



Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:

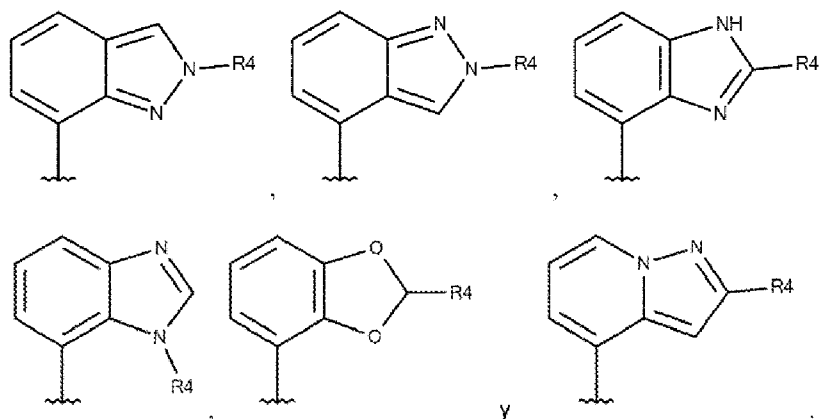


Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:

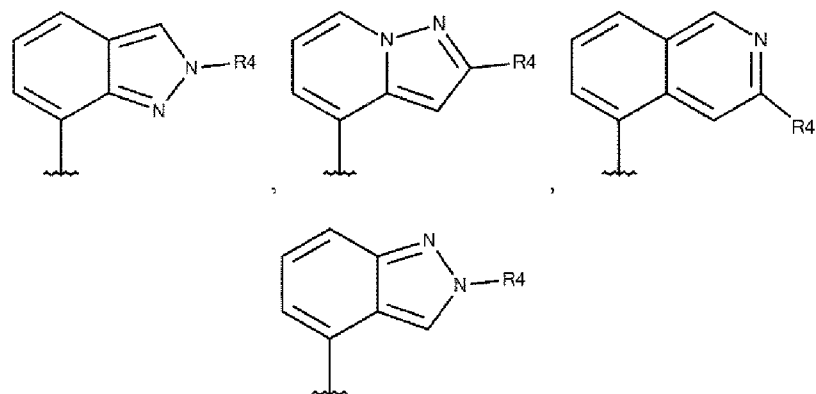


y en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno y en donde R² es -H y en donde R³ es -H y en donde R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃.

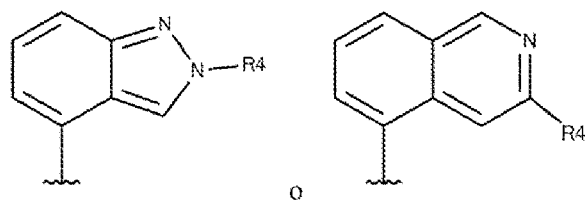
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:



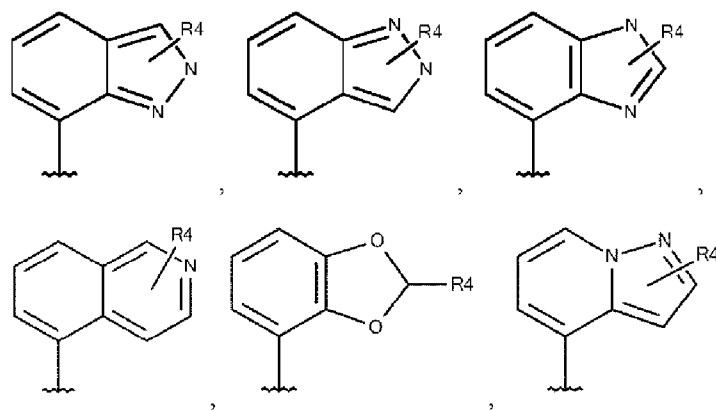
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:

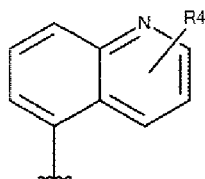


Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D es:



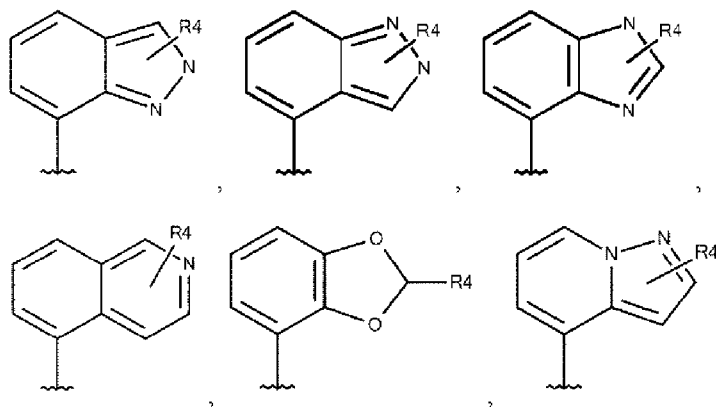
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:



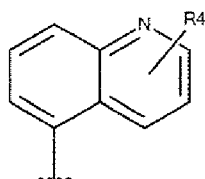


y en donde R^2 es -H y en donde R^3 es -H.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:

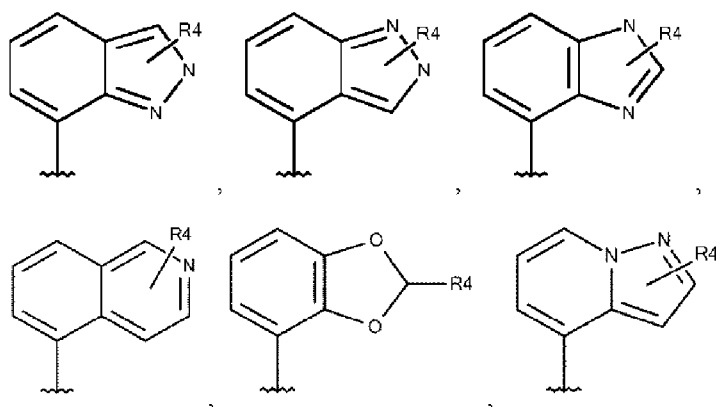


y

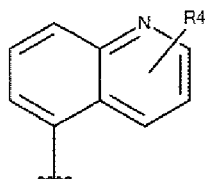


y en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en -Br y -Cl, y en donde R^2 es -H y en donde R^3 es -H.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:

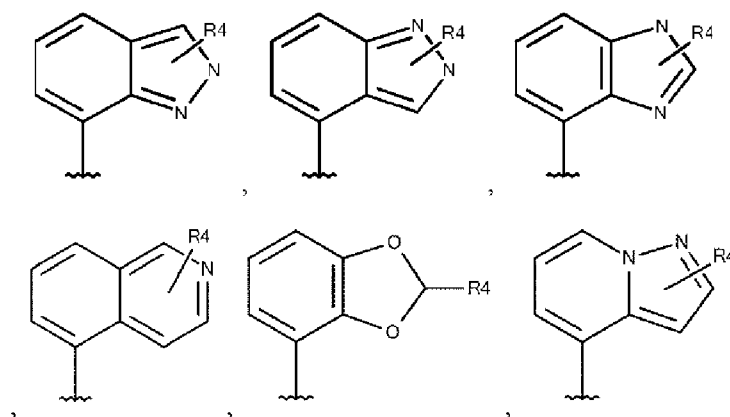


y

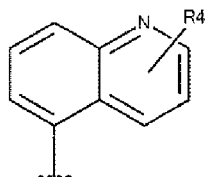


y en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, -Br y -Cl.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D se selecciona del grupo que consiste en:

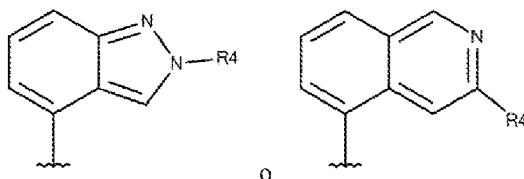


y



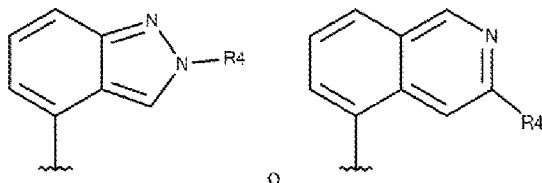
y en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, -Br y -Cl, y en donde R² es -H, y en donde R³ es -H.

Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D es:



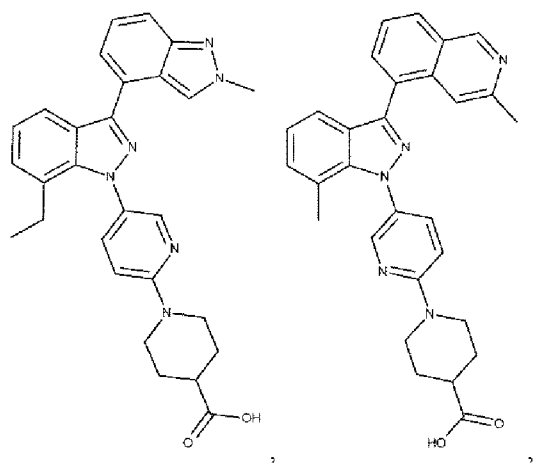
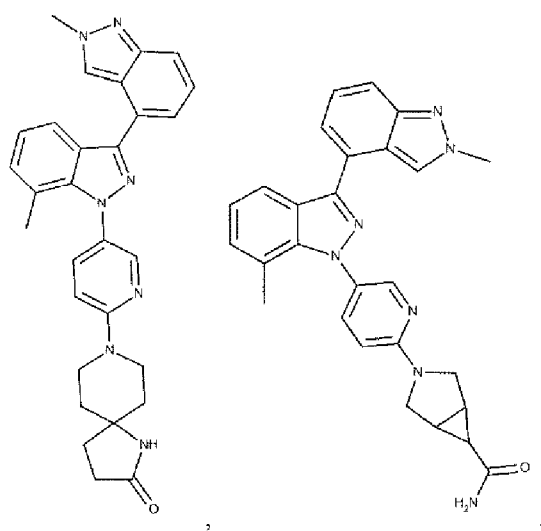
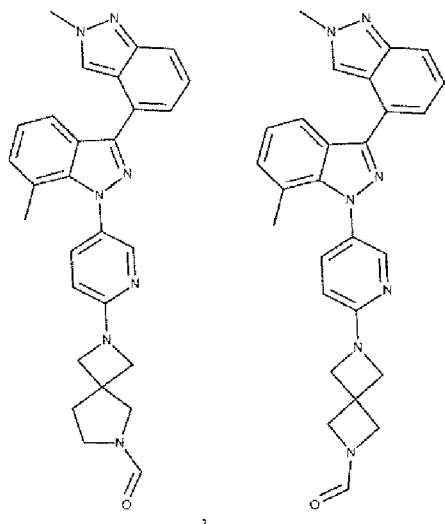
y en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno y en donde R² es -H y en donde R³ es -H.

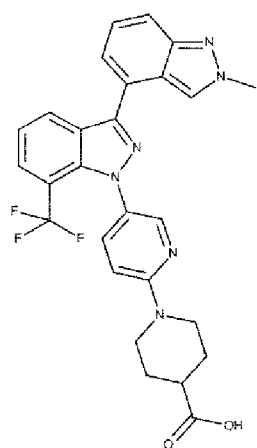
Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en los que D es:



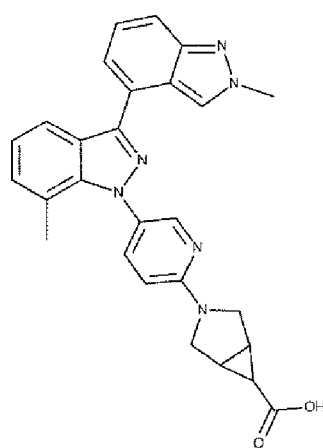
y en donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , halógeno y en donde R^2 es $-H$ y en donde R^3 es $-H$ y en donde R^4 es $-H$ o alquilo C_{1-3} .

5 Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos seleccionados del grupo que consiste en:

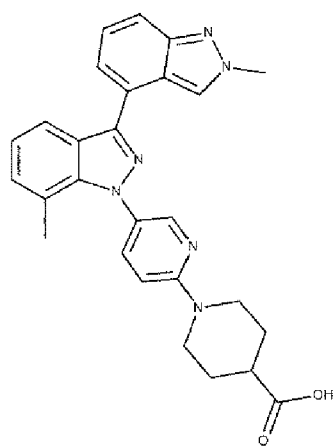




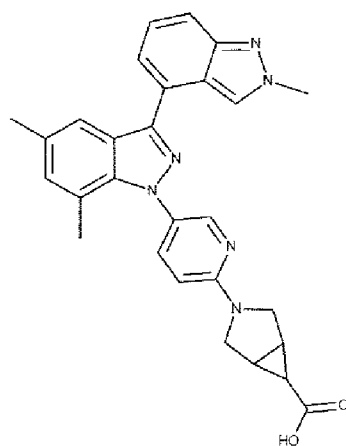
,



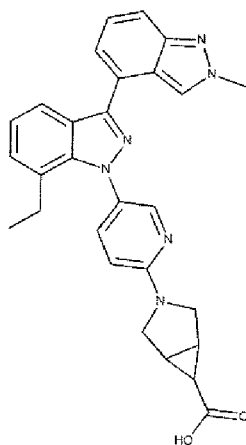
,



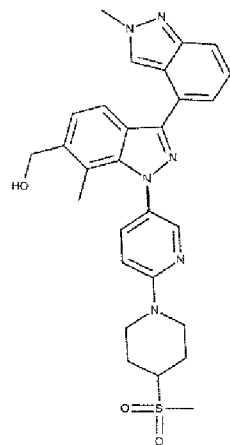
,



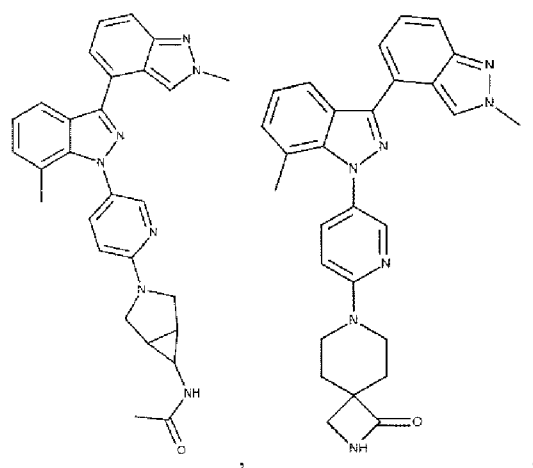
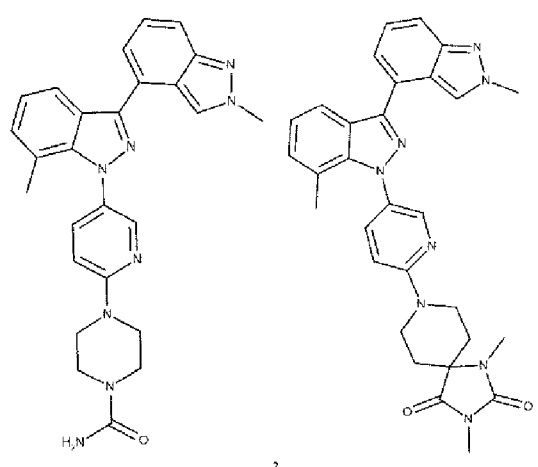
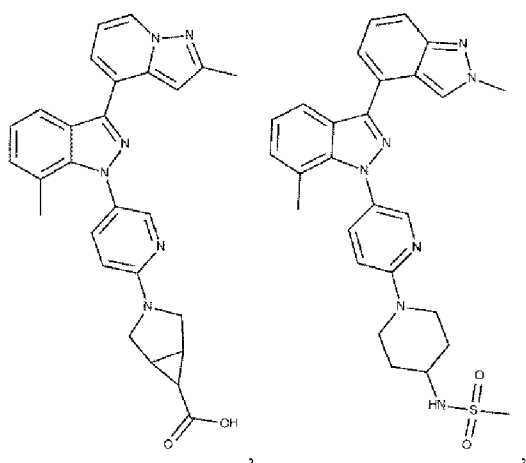
,

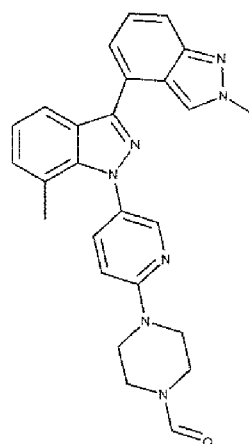
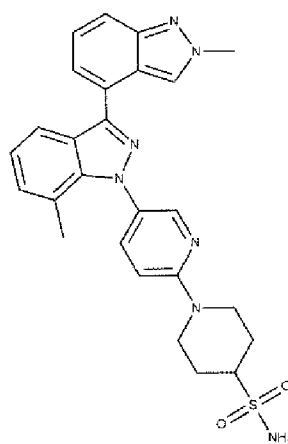
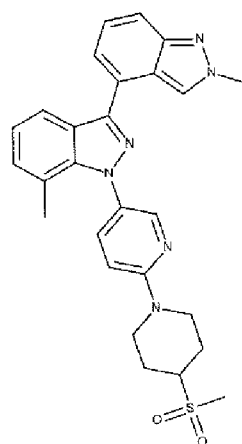
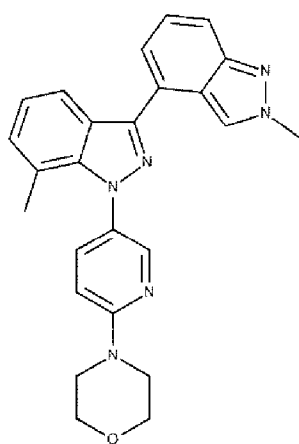
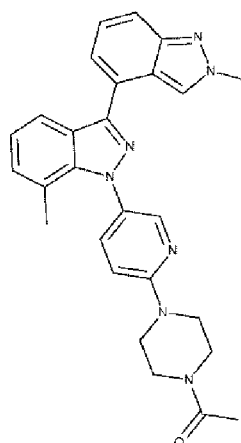
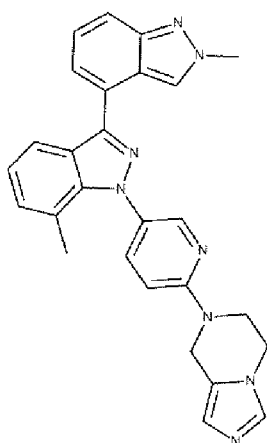


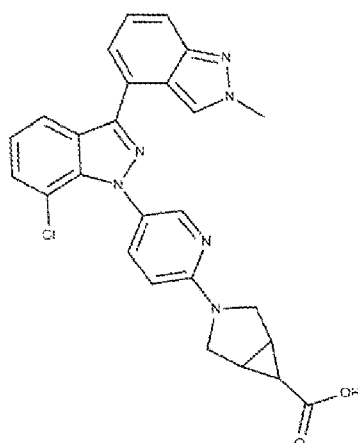
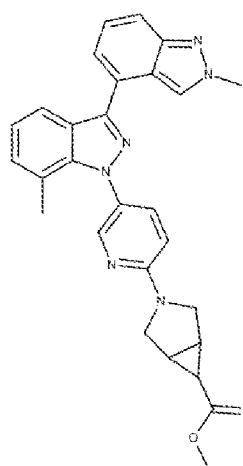
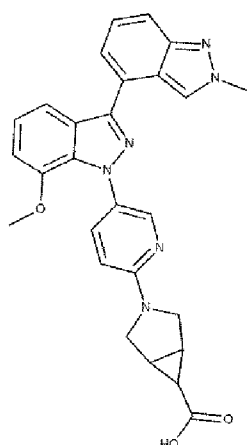
,



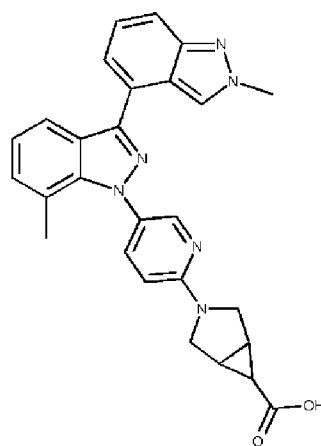
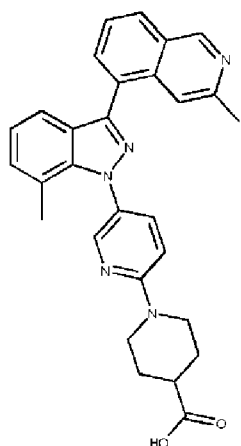
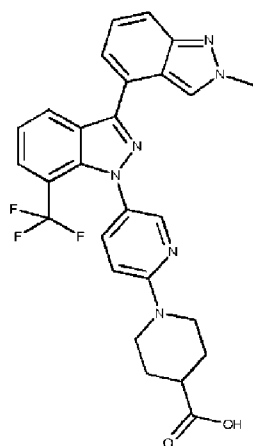
,

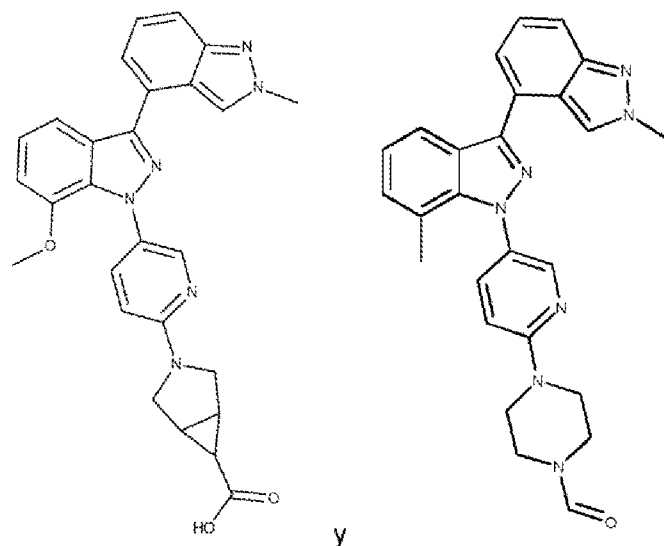
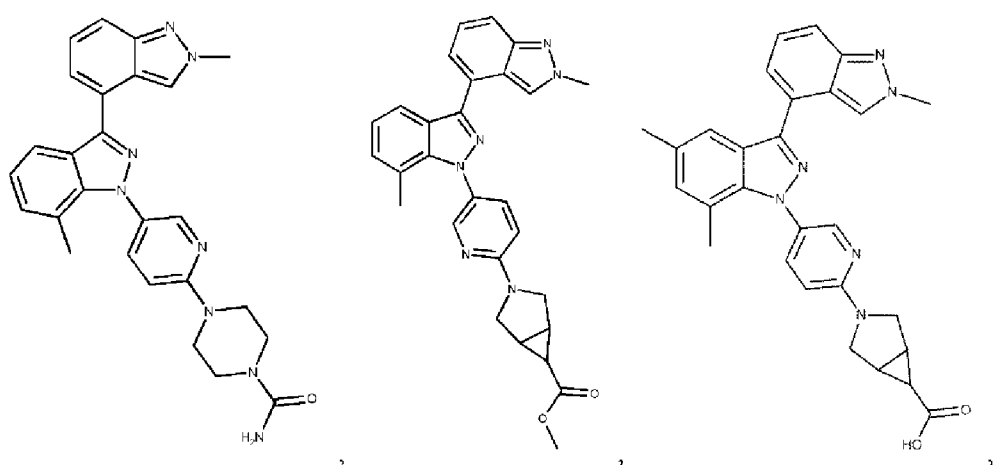
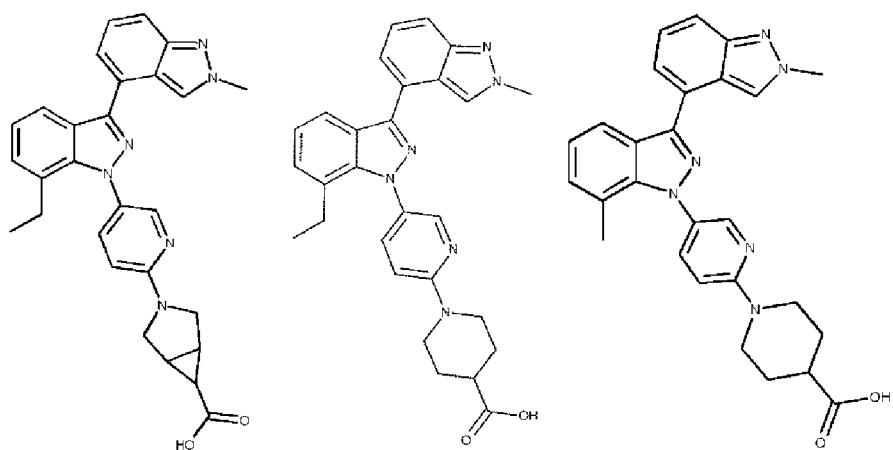




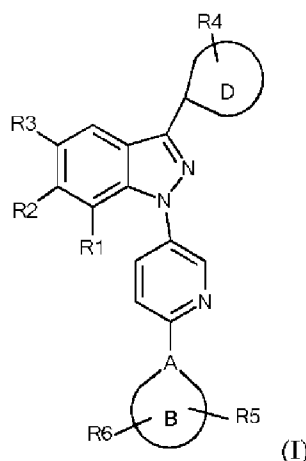


Otra realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos seleccionados del grupo que consiste en:





En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos,



En donde, tal como se ilustra en la representación estructural de la fórmula (I), A es parte de B, es decir, B incluye A. Por ejemplo, cuando A es un heteroátomo, este heteroátomo podría ser el único heteroátomo de B, cuando B es un heterociclilo. Además, por ejemplo, si B es un heterociclilo definido por un cierto número de elementos (p. ej., 5 a 7 elementos, 6 elementos, etc.), A es uno de esos elementos. Además, como otro ejemplo, si B es un heterociclilo monocíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N, entonces A puede ser este átomo de N.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, en donde B es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₄-pirimidina y -alquilén C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₃, siempre que A sea nitrógeno.

Cualquiera y cada una de las definiciones de A, B, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R⁶ pueden combinarse entre sí.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en sus formas libres de sal.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la utilización como medicamento. En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la utilización en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en inflamación, enfermedades alérgicas o autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer, o para la utilización como adyuvantes de vacunas. En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como sustancias activas adicionales seleccionadas del grupo que consiste en sustancias citostáticas, sustancias citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides, virus, inductores inmunogénicos de muerte celular, agentes de localización del cáncer, agentes inmunomoduladores, anticuerpos y nanocuerpos.

Método de tratamiento

En otro aspecto de la presente invención, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) o las sales de los mismos pueden resultar útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y/o afecciones en las que la modulación de STING es de beneficio terapéutico. Además, debido a su actividad, los compuestos de la presente invención resultan adecuados como adyuvantes de vacunas.

Las enfermedades y afecciones asociadas a STING o moduladas por el mismo comprenden, aunque sin limitación, inflamación, enfermedades alérgicas o autoinmunitarias, por ejemplo, rinitis alérgica o asma, enfermedades infecciosas o cáncer.

Entre las enfermedades autoinmunitarias se incluyen, aunque sin limitación, lupus eritematoso sistémico, soriasis, diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI), dermatomiositis y síndrome de Sjögren (SS).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar la inflamación de cualquier tejido y órgano del cuerpo, incluyendo, aunque sin limitación, la inflamación musculoesquelética, inflamación vascular, inflamación neuronal, inflamación del sistema digestivo, inflamación ocular, inflamación del sistema reproductivo y otras inflamaciones.

Entre los ejemplos de inflamación musculoesquelética que puede tratarse con compuestos de la invención se incluyen artritis (incluyendo, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa aguda y crónica, artritis asociada a gota y pseudogota, y artritis idiopática juvenil), tendinitis, sinovitis,

tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis y osteítis (incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Paget, osteítis del pubis y osteítis fibrosa quística). Entre los ejemplos de inflamación ocular que puede tratarse con los compuestos de la invención se incluyen blefaritis, blefarocalasis, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), escleritis, triquiasis y uveítis. Entre los ejemplos de inflamación del sistema nervioso que pueden tratarse con los compuestos de la invención se incluyen encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, meningitis, neuromiotonía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis y esquizofrenia. Entre los ejemplos de inflamación de la vasculatura o del sistema linfático que pueden tratarse con los compuestos de la invención se incluyen arteriosclerosis, artritis, flebitis, vasculitis y linfangitis. Entre los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención se incluyen colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), ileítis y proctitis. Entre los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema reproductivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención se incluyen cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, omfalitis, ooforitis, orquitis, salpingitis, absceso tubo-ovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis y vulvodinia.

Los compuestos pueden utilizarse para tratar afecciones autoinmunes que presentan un componente inflamatorio. Entre dichas afecciones se incluyen alopecia areata diseminada aguda, enfermedad de Behçet, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, encefalomielitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, arteritis de células gigantes y síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclono-mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmune cálida, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, soriasis, sarcoidosis, esclerosis sistémica, colitis ulcerosa y vitíligo.

Los compuestos pueden utilizarse para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T que presentan un componente inflamatorio. Entre tales afecciones se incluyen hipersensibilidad por contacto, dermatitis de contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca).

Entre otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos se incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis y estomatitis, rechazo de trasplante (involucrando órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (p. ej., células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, injertos cutáneos, homoinjertos de piel y xenoinjertos de válvula cardíaca, enfermedad del suero y enfermedad del injerto contra el huésped), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sexary, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada a cáncer, pénfigo, dermatitis herpetiforme ampollosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis y uveítis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia para tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica autoinmune adquirida, leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil, enteritis regional, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo del trasplante de órgano sólido y sepsis. Entre los tratamientos preferentes se incluyen el tratamiento del rechazo de trasplante, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, soriasis, enfermedad pulmonar crónica e inflamación acompañante de afecciones infecciosas (p. ej., sepsis).

En un aspecto, la enfermedad o afección a tratar utilizando compuestos de la invención es el cáncer. Entre los ejemplos de enfermedades y afecciones cancerosas en las que compuestos de la fórmula (I), o sales o solvatos de los mismos, pueden presentar efectos antitumorales potencialmente beneficiosos se incluyen, aunque sin limitación, cánceres de pulmón, hueso, páncreas, piel, cerebro, cabeza, cuello, útero, ovarios, estómago, colon, colorrectal, mama, esófago, intestino delgado, intestino, sistema endocrino, glándula tiroides, glándula paratiroides, glándula adrenal, uretra, próstata, pene, testículos, uréter, vejiga, riñón o hígado, conducto biliar, cáncer urotelial, cáncer rectal, cáncer de la región anal, carcinomas de las trompas de Falopio, endometrio, cuello uterino, vagina, vulva, pelvis renal, célula renal, sarcoma, sarcoma de tejido blando, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma, teratoma, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hemangioma, hepatoma, fibrosarcoma, condrosarcoma, mieloma, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, linfoma primario del SNC, neoplasias del SNC, tumores del eje espinal, carcinomas de células escamosas, sarcoma sinovial, mesoteliomas pleurales malignos, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, adenoma bronquial, hamartoma condromatoso, mesotelioma, enfermedad de Hodgkin o una combinación de uno o más de los cánceres anteriormente indicados.

Los cánceres preferentes, que pueden tratarse con compuestos según la invención, son los cánceres de piel, pulmón, p. ej., cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico, hígado, páncreas, colon, colorrectal, cerebro,

mama, ovario, próstata, riñón, vejiga, conducto biliar, endometrio, glándula tiroides, cuello uterino, estómago, cabeza, cuello, sarcoma, sarcoma de tejidos blandos, esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer rectal y cáncer urotelial, así como linfoma.

Los nuevos compuestos pueden utilizarse para la prevención, el tratamiento paliativo, curativo o semicurativo, a corto o largo plazo de las enfermedades mencionadas anteriormente, opcionalmente también en combinación con cirugía, radioterapia u otros compuestos "del estado de la técnica", tales como, p. ej., sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides, anticuerpos, nanocuerpos, agentes de direccionamiento contra el cáncer, virus, incluyendo, aunque sin limitación, virus oncolíticos, o inductores inmunogénicos de muerte celular.

Los nuevos compuestos pueden utilizarse, además, para la prevención, el tratamiento paliativo, curativo o semicurativo, a corto o largo plazo de las enfermedades mencionadas anteriormente mediante la combinación de diferentes vías de administración, p. ej., intravenosa, intratumoral, subcutánea, inhalación, oral, etc., para los compuestos, opcionalmente también en combinación con cirugía, radioterapia u otros compuestos "del estado de la técnica", tales como, p. ej., sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides, anticuerpos, nanocuerpos, agentes de direccionamiento contra el cáncer, virus, incluyendo, aunque sin limitación, virus oncolíticos, o inductores inmunogénicos de muerte celular. Meramente a modo de ejemplo de cirugía, la excisión parcial o completa tumoral puede combinarse con los compuestos de la invención. Meramente a modo de ejemplo de radioterapia, la radioterapia con haz externo puede combinarse con los compuestos de la invención.

En su papel como adyuvantes, en determinadas realizaciones, los presentes compuestos y composiciones pueden utilizarse como adyuvantes en una estrategia terapéutica o profiláctica que utiliza una o más vacunas. De esta manera, los compuestos de la presente invención, o sales de los mismos, pueden utilizarse junto con una o más vacunas seleccionadas para estimular una respuesta inmunitaria a uno o más antígenos predeterminados. Los compuestos de la presente invención, o sales de los mismos, pueden ser proporcionados junto con dichas vacunas, o además de dichas vacunas.

Dicha vacuna o vacunas pueden comprender bacterias o virus inactivados o atenuados que comprenden los antígenos de interés, antígenos purificados, vectores de administración víricos o bacterianos vivos diseñados recombinantemente para expresar y/o secretar antígenos, vectores de células presentadoras de antígenos (CPA) que comprenden células que están cargadas con los antígenos o transfectadas con una composición que comprende un ácido nucleico que codifica los antígenos, vehículos de administración de antígenos liposómicos, o vectores de ácido nucleico desnudo codificante para los antígenos. No se pretende que dicha lista sea limitativa. Por ejemplo, dicha vacuna o vacunas pueden comprender, además, una célula tumoral inactivada o un virus oncolítico que expresa y secreta uno o más de GM-CSF, CCL20, CCL3, IL-12p70, ligando de FLT-3 y citoquinas.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para la utilización como medicamento o adyuvante de vacuna.

En un aspecto adicional, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), incluidos sales de los mismos, para la utilización en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada o modulada por STING.

En un aspecto adicional, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), o sales de los mismos, para el tratamiento de la inflamación, enfermedades alérgicas o autoinmunes, por ejemplo, rinitis alérgica o asma, para el tratamiento de enfermedades infecciosas o de cáncer, o para la utilización como adyuvantes de vacunas.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad y/o afección asociada o modulada por STING. Las enfermedades y afecciones asociadas o moduladas por STING comprenden, aunque sin limitación, inflamación, enfermedades alérgicas o autoinmunes, por ejemplo, rinitis alérgica o asma, enfermedades infecciosas o cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, las enfermedades específicas mencionadas anteriormente. Además, debido a su actividad, los compuestos de la presente invención resultan adecuados como adyuvantes de vacunas, incluyendo, aunque sin limitación, las aplicaciones específicas mencionadas anteriormente.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para la utilización como medicamento o adyuvante de vacuna.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para la utilización en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para la utilización en

el tratamiento y/o prevención de los cánceres anteriormente mencionados, antes o después de la excisión tumoral y/o la radioterapia.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

El intervalo de dosis de los compuestos de fórmula general (I) aplicable por día suele ser de 0,00001 a 100 mg por kg de peso corporal, por ejemplo, de 0,00001 a 10 mg por kg de peso corporal del paciente. Cada unidad de dosis puede contener convenientemente entre 0,001 y 1.000 mg, por ejemplo, entre 0,001 y 100 mg.

La cantidad terapéuticamente eficaz o la dosis terapéutica real dependerá evidentemente de factores conocidos por el experto en la materia, tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, el compuesto o la composición se administrará en dosis y de una manera que permita proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz, según el estado único del paciente.

En un aspecto relacionado, la presente invención se refiere a compuestos para la utilización en métodos para inducir, estimular o actuar como adyuvante en una respuesta inmune en un individuo. Estos métodos comprenden la administración de los compuestos de la presente invención al individuo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula general (I), para la preparación de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígenos, para el tratamiento o prevención de una enfermedad.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para la utilización en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, que consiste en la administración a un sujeto humano que sufre o es susceptible de una enfermedad, de una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígeno y un compuesto de fórmula general (I).

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición de antígenos y un compuesto de fórmula general (I), para la utilización en el tratamiento o prevención de una enfermedad.

En un aspecto adicional, la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula general (I), para la preparación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición de antígenos, para el tratamiento o prevención de una enfermedad.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para la utilización en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, que comprende la administración a un sujeto humano que sufre o es susceptible de una enfermedad, de una composición de vacuna que comprende un antígeno o composición de antígenos y un compuesto de fórmula general (I).

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto de la presente invención, se ha encontrado que se pueden formular composiciones farmacéuticas de los compuestos mencionados anteriormente que resultan adecuadas para la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de dichos compuestos. Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de fórmula (I) resultarán evidentes para el experto en la materia y entre ella se incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobres, soluciones inyectables (subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, intratumoralmente y peritumoralmente), inhalables, infusiones, elixires, emulsiones y polvos. Además, los compuestos según la invención pueden administrarse a través de plataformas de administración dirigidas; por ejemplo, dichas plataformas de administración dirigidas pueden ser conjugados de anticuerpo-fármaco, conjugados de nanocuerpo-fármaco, conjugados de péptido-fármaco, partículas similares a virus o formulaciones de nanopartículas.

Se pueden obtener tabletas adecuadas, por ejemplo, mediante la mezcla de uno o más compuestos según la fórmula I con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, portadores, desintegrantes, adyuvantes, surfactantes, aglutinantes y/o lubricantes.

Para los fines de la presente exposición, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante una variedad de medios, incluyendo no parenteralmente, parenteralmente, mediante aerosol de inhalación, tópicamente, por vía nasal, oral o rectal en formulaciones que contienen vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de la exposición pueden administrarse en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosas estéril inyectable.

Según otra realización, se proporciona una vacuna que comprende uno o más compuestos de fórmula general (I). En

un aspecto adicional, la invención proporciona un adyuvante vacunal que comprende un compuesto de fórmula general (I). En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o composición de antígeno y un compuesto de fórmula general (I).

- 5 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un antígeno o una composición de antígenos y un compuesto de fórmula general (I), para la utilización en el tratamiento o prevención de una enfermedad.

Terapia de combinación

- 10 Los compuestos de la invención pueden utilizarse por sí solos o pueden combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para inducir, modificar o estimular una respuesta inmune apropiada. La respuesta inmune puede comprender, aunque sin limitación, una respuesta inmune específica, una respuesta inmune no específica, una respuesta tanto específica como no específica, una respuesta innata, una
15 respuesta inmune primaria, una inmunidad adaptativa, una respuesta inmune secundaria, una respuesta inmune de memoria, la activación de células inmunitarias, la proliferación de células inmunitarias, la diferenciación de células inmunitarias y la expresión de citoquinas.

- 20 En determinadas realizaciones, los compuestos y composiciones de los mismos descritos en la presente memoria se administran junto con una o más composiciones adicionales, incluyendo vacunas destinadas a estimular una respuesta inmune a uno o más antígenos predeterminados; adyuvantes; antagonistas de las vías CTLA-4 y PD-1, lípidos, liposomas, agentes quimioterapéuticos, líneas celulares inmunomoduladoras, agentes de direccionamiento contra el cáncer, inductores de muerte celular inmunogénica, agentes inmunomoduladores, en donde los agentes
25 inmunomoduladores pueden entenderse como agentes de un tipo de activación-modulación en general, así como agentes que modulan y/o aumentan la frecuencia de un determinado subtipo de célula inmune, etc.

Los compuestos y composiciones de los mismos descritos en la presente memoria pueden administrarse antes, después y/o simultáneamente con una composición o modalidad terapéutica o profiláctica adicional.

- 30 Los compuestos, composiciones, incluyendo cualquier combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, según la invención, pueden administrarse por vía mucosa (p. ej., oral, sublingual, vaginal, nasal, cervical, etc.), intratumoral, intraperitoneal, peritumoral, transdérmica, inhalativa, o parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural).

- 35 Además, los compuestos, composiciones, incluyendo cualquier combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, según la invención, pueden administrarse a través de plataformas de administración dirigida; por ejemplo, tales plataformas de administración dirigida pueden ser conjugados de anticuerpo-fármaco, conjugados de nanocuerpo-fármaco, conjugados de péptido-fármaco, partículas similares a virus o nanopartículas.

- 40 De los métodos de administración posibles, resulta preferente la administración intraperitoneal, intratumoral, peritumoral, subcutánea, inhalativa o intravenosa. Los compuestos, las composiciones, incluyendo cualesquiera combinaciones con uno o más agentes terapéuticos adicionales, según la invención, también pueden administrarse antes, después y/o simultáneamente mediante una combinación de diferentes métodos de administración. Simplemente a modo de ejemplo, a una administración inhalativa o intravenosa puede seguir una administración
45 intratumoral o peritumoral, o a una administración intratumoral o peritumoral puede seguir una administración por inhalación o intravenosa. Además, tal administración de los compuestos por diferentes vías puede ser antes o después de un etapa terapéutica adicional, tal como la excisión del tumor o la radioterapia. Simplemente a modo de ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse después de la radioterapia. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intravenosa después de la radioterapia. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intratumoral después de la extirpación tumoral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía peritumoral después de la radioterapia. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante inhalación después de la extirpación tumoral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intravenosa, seguidos de una administración intratumoral, y ambas
55 administraciones tienen lugar después de la radioterapia. Además, los compuestos de la invención pueden proporcionarse mediante administración intratumoral, seguida de administración intravenosa, y ambas administraciones tienen lugar después de la radioterapia. Además, los compuestos de la invención pueden proporcionarse mediante administración intravenosa, seguida de administración peritumoral, y ambas administraciones tienen lugar después de la radioterapia. Además, los compuestos de la invención pueden proporcionarse mediante administración peritumoral, seguida de administración intravenosa, y ambas administraciones tienen lugar después de la radioterapia.

Los métodos de coadministración con un agente terapéutico adicional son bien conocidos de la técnica.

- 65 Debido a las propiedades adyuvantes de los compuestos de la presente invención, su uso también puede combinarse

con otras modalidades terapéuticas, incluyendo otras vacunas, adyuvantes, antígenos, anticuerpos y moduladores inmunitarios.

Además de los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos descritos en la presente memoria, las composiciones o métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente una o más sustancias adicionales que, debido a su naturaleza, pueden actuar para estimular o utilizar de otro modo el sistema inmunitario para responder a los antígenos de cáncer presentes en una o más de las células tumorales dirigidas.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con un inhibidor de punto de control inmunitario, tal como un inhibidor de punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en un antagonista de la ruta CTLA-4, un antagonista de la ruta de PD-1, un antagonista de la ruta Tim-3, un antagonista de la ruta Vista, un antagonista de la ruta BTLA, un antagonista de la ruta de LAG-3 o un antagonista de la ruta TIGIT.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con un agonista inmunooncológico en combinación con un agonista del receptor de células T, o en combinación con un agonista o antagonista de la superfamilia de receptores de TNF.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con anticuerpos terapéuticos o nanocuerpos terapéuticos. En algunas realizaciones, el mecanismo de acción del anticuerpo terapéutico es la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés).

En ejemplos adicionales de los métodos descritos en la presente memoria, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con agentes quimioterapéuticos (p. ej., compuestos farmacéuticos de molécula pequeña) como es conocido por el experto en la materia. De esta manera, los métodos implican, además, administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos como tratamiento adicional o tratamiento combinado.

También se puede utilizar una o más sustancias adicionales farmacológicamente activas que también se pueden usar juntas/en combinación con el compuesto de fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) (incluyendo todas las realizaciones individuales o subconjuntos genéricos de compuestos (I)) o en usos médicos, aplicaciones, métodos de tratamiento y/o prevención tal como se dan a conocer (anteriormente y posteriormente), incluyendo, aunque sin limitación, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (p. ej., tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona y octreótido); inhibidores de aromatasas (p. ej., anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano y atamestano); agonistas y antagonistas de LHRH (p. ej., acetato de goserelina y luprolida); inhibidores de factores de crecimiento y/o de sus receptores correspondientes (son factores de crecimiento, por ejemplo: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER, p. ej., HER2, HER3, HER4) y/o sus receptores correspondientes; son inhibidores, por ejemplo (anti-) anticuerpos de factores de crecimiento, (anti-) anticuerpos de receptores de factores de crecimiento e inhibidores de quinasas de tirosina, tales como afatinib, dacomitinib, canertinib, neratinib, avitinib, poziotinib, AV 412, PF-6274484, HKI 357, olmutinib, osimertinib, almonertinib, nazartinib, lazertinib, pelitinib, erlotinib, gefitinib, icotinib, sapitinib, lapatinib, varlitinib, vandetanib, TAK-285, AEE788, BMS599626/AC-480, GW 583340, necitumumab, pani-tumumab, cetuximab, amivantanab, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab y emtansina, o inhibidores de EGFR mutante, un inhibidor de HER2 con mutaciones en el exón 20, y factor de crecimiento hepatocitario (HGF, c-MET, p. ej., emibetuzumab, amivantanab, savolitinib, cabozantinib y foretinib); antimetabolitos (p. ej., metotrexato, raltitrexed, 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, floxuridina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, pentostatina, citarabina (ara C), fludarabina, combinación de trifluridina y tipiracilo (= TAS102)); antibióticos antitumorales (p. ej., antraciclinas, tales como doxorubicina, doxil (doxorubicina liposómica pegilada), myocet (doxorubicina liposómica no pegilada), daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina y estreptozotocina); derivados de platino (p. ej., cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); agentes alquilantes (p. ej., estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (p. ej., alcaloides vinca, p. ej., vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel (Abraxane)); inhibidores de angiogénesis (p. ej., tasquinimod y bevacizumab), inhibidores de tubulina; inhibidores de la síntesis de ADN, inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa (p. ej., epipodofilotoxinas, tales como, por ejemplo, etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y mitoxantrona); inhibidores de serina/treonina quinasa (p. ej., inhibidores de PDK-1, inhibidores de Raf, inhibidores de A-Raf, inhibidores de B-Raf, inhibidores de C-Raf e inhibidores de mTOR (p. ej., rapamicina, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, zotarolimus, sapanisertib, Torin 1, dactosilic, GDC-0349, vs-5584, vis-tusertib y AZD8055), inhibidores de mTORC1/2, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K α (p. ej., alpelisib, serabelisib, GDC-0077, HH-CYH33, AMG 511, buparlisib, dactolisib, pictilisib y taselisib), inhibidores duales de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de CDK4/6 (p. ej., palbociclib, ribociclib, abemaciclib, trilaciclib y PF-06873600), inhibidores de quinasas de Aurora); inhibidores de tirosina quinasa (p. ej., inhibidores de PTK2/FAK); inhibidores de interacción proteína-proteína (p. ej., inhibidores de IAP/miméticos de SMAC, MCL-1 (p. ej., AZD-5991, AMG-176, AMG-397, S64315, S63845 y A-1210477), MDM2, MDM2/MDMX); inhibidores de MEK (p. ej., trametinib, cobimetinib, binimetinib,

selumetinib y refametinib); inhibidor de SOS1 (es decir, un compuesto que modula/inhíbe la funcionalidad GEF de SOS1, por ejemplo al unirse a SOS1 y prevenir la interacción proteína-proteína entre SOS1 y una proteína (mutante) Ras, p. ej., KRAS, p. ej., BAY-293), un inhibidor de RAS cargado con GDP o RAS cargado con GTP y/o de cualquier mutante de los mismos (es decir, un compuesto que modula/inhíbe la funcionalidad de la proteína RAS (mutante), por ejemplo al unirse a RAS (mutante) cargado con GDP o GTP, p. ej., KRAS, NRAS y/o HRAS, preferentemente KRAS); un inhibidor irreversible de KRAS G12C (AMG-510, MRTX849, ARS-324 y GDC-6036); un ligante reversible o irreversible a KRAS (mutante) cargado con GDP; un ligante reversible o irreversible a KRAS (mutante) cargado con GTP; inhibidores de ALK (p. ej., crizotinib, alectinib, entrectinib, brigatinib y ceritinib); inhibidores de ERK; inhibidores de FLT3; inhibidores de BRD4; inhibidores de IGF-1R; agonistas de TRAILR2; inhibidores de Bcl-xL; inhibidores de Bcl-2 (p. ej., venetoclax, obatoclax, navitoclax y oblimersen); inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL; inhibidores de receptores ErbB; inhibidores de BCR-ABL; inhibidores de ABL; inhibidores de Src (p. ej., dasatinib, ponatinib, bosutinib, vandetanib, KX-01, saracatinib, KX2-391, SU 6656 y WH-4-023); análogos de rapamicina (p. ej., everolimus, temsirolimus, ridaforolimus y sirolimus); inhibidores de síntesis de andrógenos; inhibidores de receptores de andrógenos; inhibidores de DNMT; inhibidores de HDAC; inhibidores de ANG1/2; inhibidor de histona desacetilasas; un inhibidor de IL6; inhibidor de JAK y/o cualquier mutante de los mismos; un inhibidor de A-Raf y/o B-Raf y/o C-Raf y/o cualquier mutante de estos (encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, PLX-8394, RAF-709 (= ejemplo 131 en el documento n.º WO 2014/151616), LXH254, sorafenib, LY-3009120 (= ejemplo 1 en el documento n.º WO 2013/134243), lifirafenib, TAK-632, agerafenib, CCT196969, RO5126766 y RAF265); un inhibidor de un receptor de tirosina quinasa (RTK, por sus siglas en inglés) y/o de cualquier mutante del mismo; un inhibidor de SHP2 y/o de cualquier mutante del mismo (p. ej., SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630 y IACS-13909); inhibidores de CYP17; radiofármacos; inhibidores de proteasomas (p. ej., carfilzomib); agentes inmunoterapéuticos, tales como inhibidores de puntos de control inmunitario (p. ej., CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3, anticuerpos de SIRP-alfa, y moléculas/inmunoglobulinas de unión a TIM3 (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, pidilizumab, PDR-001 (= espartalizumab), AMG-404, ezabenlimab, sintilimab, camrelizumab, toribalimab y tislelizumab); potenciadores de ADCC (citotoxicidad mediada por anticuerpos dependiente de células) (p. ej., anticuerpos anti-CD33, anticuerpos anti-CD37 y anticuerpos anti-CD20); acopladores de células T, p. ej., PSMA x CD3, B7H6/CD3 (tales como, p. ej., se da a conocer en el documento n.º WO2021/064137), DLL3/CD3 (tal como, p. ej., se da a conocer en el documento n.º WO2019/234220), p. ej., acopladores biespecíficos de células T (BiTEs®) tales como, por ejemplo, CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19, vacunas contra el cáncer, inhibidores de MDM2, virus oncolíticos y diversos agentes quimioterapéuticos, tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastim, interferón, interferón-alfa, leucovorina, procarbazona, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con un agonista de OX40, un ligando de ICOS, un agonista de CD27, un agonista de GITR o un agonista de receptor de tipo Toll.

En una realización preferente, la sustancia o sustancias adicionales farmacológicamente activas que también se pueden utilizar junto con/combinadas con el compuesto de fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) (incluyendo todas las realizaciones individuales o subgrupos genéricos de los compuestos (I)) o en los usos médicos, métodos de tratamiento y/o prevención tales como se da a conocer en la presente memoria (anteriormente y posteriormente) entre los que se incluyen inhibidores de puntos de control (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, pidilizumab, PDR-001 (= espartalizumab), AMG-404, ezabenlimab, sintilimab, camrelizumab, toribalimab y tislelizumab), taxanos (paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel (Abraxane)), activadores de células T, p. ej., PSMA x CD3, B7H6/CD3 (tal como se da a conocer en el documento n.º WO2021/064137) DLL3/CD3 (tal como se da a conocer en, p. ej., el documento n.º WO2019/234220), p. ej., acopladores biespecíficos de células T (BiTEs®) como, p. ej., CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19, vacunas de cáncer, inhibidores de MDM2 y virus oncolíticos.

En realizaciones adicionales de los métodos descritos en la presente memoria, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con agentes quimioterapéuticos y/o agentes adicionales, p. ej., terapias de direccionamiento contra el cáncer, para el tratamiento de las indicaciones indicadas en los métodos en la presente memoria. De esta manera, los métodos implican, además, administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más agentes de direccionamiento contra el cáncer como un tratamiento adicional o un tratamiento combinado. En realizaciones adicionales de los métodos descritos en la presente memoria, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con agentes quimioterapéuticos y/o agentes adicionales para tratar las indicaciones descritas en los métodos en la presente memoria y/o terapias adicionales tales como la radioterapia y/o la excisión del tumor.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos para la utilización en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de STING en un paciente que incluye la etapa de administrar al paciente humano que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales indicados anteriormente en la presente memoria.

La utilización del compuesto según la invención en combinación con el agente terapéutico adicional puede llevarse a cabo simultáneamente o en tiempos escalonados.

El compuesto según la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden estar presentes juntos en una

formulación o separadamente en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, en forma de un denominado "kit de partes".

De esta manera, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula general (I) y por lo menos un agente terapéutico adicional.

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional para su utilización terapéutica.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de STING resulta beneficiosa. En un aspecto adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional para la utilización en el tratamiento de inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para la utilización en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de STING resulta beneficiosa, en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para la utilización en un método de tratamiento de inflamación, enfermedades alérgicas o autoinmunes, enfermedades infecciosas o cáncer, en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un agente terapéutico adicional.

La cantidad terapéuticamente eficaz o la dosis terapéutica real dependerá evidentemente de factores conocidos por el experto en la materia, tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, la combinación se administrará en dosis y de una manera que permita proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz que se administrará según el estado único del paciente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales indicados anteriormente y posteriormente en la presente memoria, opcionalmente junto con uno o más portadores inertes y/o diluyentes inertes.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

SÍNTESIS QUÍMICA

LISTA DE ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo
AM.	Método analítico
Bu	butilo
conc.	concentrado
d	día(s)
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilpiridín-4-amina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HATU	<i>N</i> -óxido de hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridín-1-il)-metilén]- <i>N</i> -metilmetán-aminio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> Pr	isopropilo

(continuación)

M	molar
p.f.:	punto de fusión
Me	metilo
min	minuto(s)
ml	mililitro
MS	espectrometría de masas
N	normal
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
FN	fase normal
ppm	parte por millón
prep.	preparativo
R _f	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
terc	terciario
TBDMS	terc-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
tR	tiempo de retención

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención sin restringir su alcance.

Parte general

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo en aparatos comercialmente obtenibles utilizando métodos que son comúnmente utilizados en laboratorios químicos. Los materiales de partida que son sensibles al aire y/o a la humedad se almacenan bajo gas protector y las reacciones y manipulaciones correspondientes se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Los compuestos según la invención se nombran de acuerdo con las pautas de la IUPAC. Si un compuesto debe representarse tanto por una fórmula estructural como por su nomenclatura, en caso de conflicto, la fórmula estructural será decisiva.

Cromatografía

La cromatografía de capa fina se lleva a cabo en placas de TLC listas de gel de sílice 60 sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) fabricadas por Merck.

Un aparato Biotage Isolera Four se utiliza para la cromatografía FN preparativa automatizada junto con las columnas Interchim Puri Flash (50 µm, 12 - 300 g) o columnas de vidrio rellenas de gel de sílice fabricadas por Millipore (Silica Granula Si-60A 35-70 µm).

La HPLC preparativa en fase inversa se lleva a cabo con columnas fabricadas por Waters (Sunfire C18, 10 µm, 30x100 mm, componente n.º 186003971 o X-Bridge C18, 10 µm, 30x100 mm, componente n.º 186003930). Los compuestos se eluyen utilizando diferentes gradientes de H₂O/acetronitrilo o H₂O/MeOH, donde se añade HCOOH al 0,2 % al agua, o con diferentes gradientes utilizando una solución tampón acuosa básica (1 l de agua contiene 5 ml de una solución de bicarbonato amónico (158 g por cada litro de H₂O) y 2 ml de amoníaco (solución de 7 mol/l en MeOH)) en lugar de la mezcla de agua-HCOOH.

La HPLC analítica (seguimiento de reacciones) de compuestos intermedios se lleva a cabo con columnas fabricadas por Waters y Phenomenex. El equipo analítico también está provisto de un detector de masas en cada caso.

Espectrometría de masas-HPLC/espectrometría deUV

Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para caracterizar los compuestos de ejemplo según la invención se determinan utilizando un aparato de HPLC-MS (cromatografía líquida de alto rendimiento con detector de masas), p. ej., el fabricado por Agilent. Los compuestos que se eluyen en el pico de inyección presentan un tiempo de retención tR=0.

Métodos de HPLC analítica (M.A.)

ES 3 019 235 T3

Método_1

HPLC:	Agilent 1100/1200 Series	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Columna:	Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 µm, 2,1x30 mm XP	
Eluyente:	A: NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 19 mM en H ₂ O; B: ACN (grado HPLC)	
Detector:	MS: Modo positivo y negativo	
intervalo de masas:	100 a 800 m/z	
Caudal:	1,4 ml/min	
Temp. de la columna:	45 °C	
Gradiente:	0,00 a 0,01 min:	5 % de B
	0,01 a 1,00 min:	5 % → 100 % de B
	1,00 a 1,37 min:	100 % de B
	1,37 a 1,40 min:	100 % → 5 % de B

Método_2

HPLC:	Agilent serie 1100/1200	
MS:	Agilent LC/MSD (API-ES +/- 3000 V, Cuadrapolo, G6140)	
Columna:	Columna Waters, XBridge C18, 2,5 µm, 2,1 x 20 mm	
Solvente:	A: NH ₄ HCO ₃ 20 mM/NH ₃ en H ₂ O pH 9; B: ACN (grado HPLC)	
Detección:	MS: modo positivo y negativo	
Intervalo de masas:	120 a 900 m/z	
Caudal:	1,00 ml/min	
Temp. de la columna:	60 °C	
Gradiente:	0,00 a 1,50 min:	10 % → 95 % de B
	1,50 a 2,00 min:	95 % de B
	2,00 a 2,10 min:	95 % → 10 % de B

Método_3

HPLC	Sistema Agilent 1260	
MS	LC/MSD Serie 1200 (MM-ES+APCI +/- 3000 V, Cuadrapolo, G6130)	
Columna	YMC; componente n.º TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 µm, 12 nm; columna de 30 x 2,0 mm	
Eluyente	A: H ₂ O + HCOOH al 0,11 %; B: MeCN + HCOOH al 0,1 % (grado HPLC)	
señal de detección	UV 254 nm (ancho de banda 10, referencia apagada)	
Intervalo de masas:	pos 150 a 750 m/z	
Caudal	1,4 ml/min	
Temp. de la columna:	45 °C	
Gradiente	0,0 a 1,0 min	15 % → 100 % de B
	1,0 a 1,23 min	100 % de B

Método_4

UPLC/MS:	Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2	
Columna:	AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm	
Solvente:	A: HCOOH al 0,05 % en ACN; B: H ₂ O + HCOOH al 0,05 %	
Detección:	MS: modo positivo y negativo	
Intervalo de masas:	100 a 1.500 m/z	
Caudal:	0,6 ml/min	
Temp. de la columna:	35 °C	
Gradiente:	0,00 a 0,30 min:	97 % de B
	0,30 a 2,20 min:	97 % → 2 % de B
	2,20 a 3,30 min:	2 % de B
	3,30 a 4,50 min:	2 % de B
	4,50 a 4,51 min:	2 % → 97 % de B

Método_5

UPLC/MS: Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2
 Columna: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm
 Solvente: A: HCOOH al 0,07 % en ACN; B: H₂O + HCOOH al 0,07 %
 Detección: MS: modo positivo y negativo
 Intervalo de masas: 100 a 1.500 m/z
 Flujo: 0,6 ml/min
 Temp. de la columna: 35 °C
 Gradiente: 0,00 a 0,30 min: 97 % de B
 0,30 a 2,20 min: 97 % $\rightarrow$ 2 % de B
 2,20 a 3,30 min: 2 % de B
 3,30 a 4,50 min: 2 % de B
 4,50 a 4,51 min: 2 % $\rightarrow$ 97 % de B

Método_6

UPLC/MS: Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2
 Columna: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm
 Solvente: A: H₂O + HCOOH al 0,07 % B: HCOOH al 0,07 % en ACN
 Detección: MS: modo positivo y negativo
 Intervalo de masas: 100 a 1.500 m/z
 Flujo: 0,6 ml/min
 Temp. de la columna: 35 °C
 Gradiente: 0,00 a 0,30 min: 97 % de A
 0,30 a 2,70 min: 97 % $\rightarrow$ 2 % de A
 2,70 a 3,50 min: 2 % de A
 3,50 a 3,51 min: 2 % $\rightarrow$ 97 % de A

Método_7

HPLC Sistema Agilent 1100/1200
 MS LC/MSD Serie 1200 (MM-ES+APCI +/- 3000 V, Cuadripolo, G6130B)
 Columna Waters, componente n.º columna Waters, XBridge C18, 2,5 μ m, 2,1 x 30 mm
 Eluyente A: NH₄HCO₃ 5 mM/NH₃ 18 mM (pH=9,2); B: ACN (grado HPLC)
 señal de detección UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (ancho de banda 8, referencia apagada)
 Intervalo de masas pos 150 a 750 m/z
 Caudal 1,4 ml/min
 Temp. de la columna 45 °C
 Gradiente 0.0 - 1.0 min 15 % $\rightarrow$ 95 % de B
 1.0 - 1.3 min 95 % de B

Método_8

HPLC Sistema Agilent 1100/1200
 MS LC/MSD Serie 1200 (MM-ES+APCI +/- 3000 V, Cuadripolo, G6130B)
 Columna Waters, componente n.º columna Waters, XBridge C18, 2,5 μ m, 2,1 x 30 mm
 Eluyente A: NH₄HCO₃ 5 mM/NH₃ 18 mM (pH=9,2); B: ACN (grado HPLC)
 Intervalo de masas pos/neg 150 a 750
 señal de detección UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (ancho de banda 8, referencia apagada)
 Caudal 1,4 ml/min
 Temp. de la columna 45 °C
 Gradiente 0.0 - 1.0 min 15 % $\rightarrow$ 95 % de B
 1.0 - 1.3 min 95 % de B

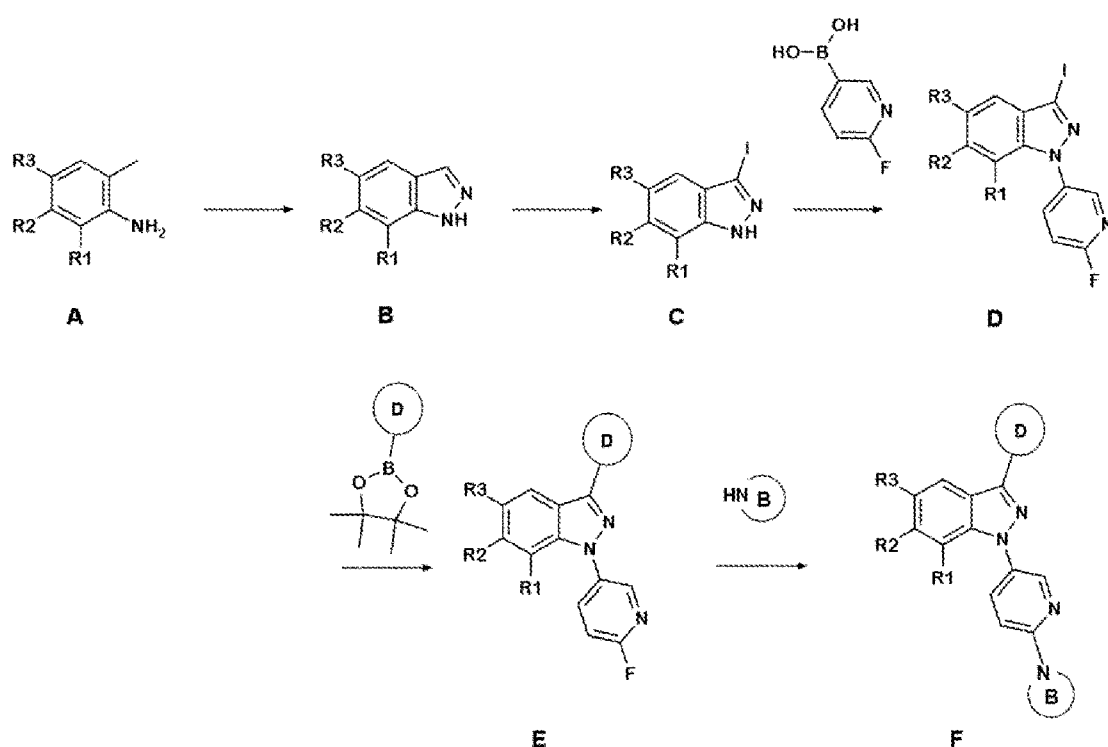
PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS SEGÚN LA INVENCION

Los compuestos según la presente invención y sus compuestos intermedios pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis que son conocidos por el experto en la materia y que están descritos en la literatura de la síntesis orgánica. Dichos métodos pretenden ser ilustrativos de la invención, sin restringir la materia objeto y el alcance de los compuestos reivindicados en estos ejemplos. Preferentemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación explicados más detalladamente a continuación, en particular tal como se describe en la sección experimental. En algunos casos, puede modificarse el orden para llevar a cabo las etapas de reacción. También se pueden utilizar variantes de los métodos de reacción que son conocidas por el experto en la materia pero no descritas en detalle en la presente memoria.

Los procedimientos generales de preparación de los compuestos según la invención resultarán evidentes para el experto en la materia tras estudiar los siguientes esquemas. Los compuestos de partida pueden prepararse mediante métodos que están descritos en la literatura o en la presente memoria, o que pueden prepararse de manera análoga o similar. Cualquier grupo funcional en los materiales de partida o intermediarios puede ser protegido utilizando grupos protectores convencionales. Dichos grupos protectores pueden ser eliminados de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción utilizando métodos que resultarán familiares para el experto en la materia.

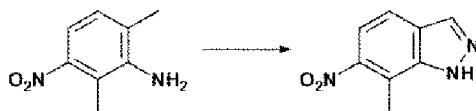
Un método para la preparación de compuestos de fórmula (I) se ejemplifica en el Esquema I: Los indazoles B se pueden sintetizar a partir de derivados de orto-metil-anilina A. La yodación posterior conduce a los 3-yodo-indazoles C. Los compuestos intermedios D se pueden obtener, p. ej., mediante acoplamiento de Chan-Lam utilizando ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico. La conversión en compuestos intermedios E se puede conseguir, p. ej., mediante acoplamiento de Suzuki. Finalmente, los compuestos F se sintetizan, p. ej., por sustitución aromática nucleofílica. Los productos se aíslan por medios convencionales y se purifican preferentemente por cromatografía.

Esquema I:



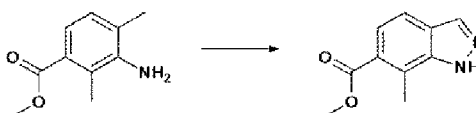
Preparación de compuestos intermedios B

B1 7-metil-6-nitro-1H-indazol



Una mezcla de 2,6-dimetil-3-nitrofenilamina (2,0 g, 12 mmoles) en ácido acético (177 ml) se enfría a 5 °C. Se añade nitrito sódico (1,08 g, 15,6 mmoles) en agua (4 ml) gota a gota. La mezcla se sometió a agitación durante 24 horas y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo mediante recristalización a partir de metanol. Rendimiento: 0,7 g (34 %). HPLC-MS: M+H=178; tR=1,85 min (Método 4)

B2 7-Metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



A una mezcla de metil-éster de ácido 3-amino-2,4-dimetil-benzoico (5,0 g, 27,9 mmoles) en agua (15 ml) a 0 °C, se añadió HCl conc. acuoso (7 ml) seguido de NaNO₂ (2,3 g, 33,5 mmoles en 4 ml de agua), así como tetrafluoroborato sódico (4,0 g, 36,3 mmoles en 4 ml de agua). La mezcla se sometió a agitación durante 45 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con éter dietílico, se secó y se disolvió en cloroformo (40 ml). Bajo agitación, se añadió acetato potásico (2,2 g, 22,3 mmoles) y 18-corona-6 (sinónimo: 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano; 0,22 g, 0,84 mmoles) y se continuó la agitación a TA durante 2 h. Se añadió agua (70 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y se enjuagaron con pentano. Rendimiento: 3,5 g (66 %). HPLC-MS: M+H=191; tR=1,85 min (Método_5)

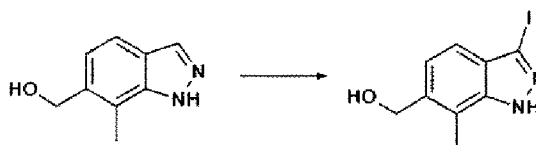
B3 (7-metil-1H-indazol-6-il)metanol



A 7-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo B2 (3,5 g, 18,4 mmoles) en THF (40 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (1,05 g, 27,6 mmoles) a 0 °C. Después de someter a agitación a TA durante 5 min, se añadió NaOH 4N acuoso (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. Rendimiento de producto en bruto: 3,0 g (99 %). HPLC-MS: M+H=163; tR=1,47 min (Método_5)

Preparación de compuestos intermedios C

C1 (3-yodo-7-metil-1H-indazol-6-il)metanol



Se añade yodo (298 mg, 4,32 mmoles) y K₂CO₃ (895 mg, 6,47 mmoles) a (7-metil-1H-indazol-6-il)-metanol B3 (0,35 g, 2,16 mmoles) en DMF (6 ml) a 0 °C. Después de someter a agitación durante 2 h a TA, se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con agua, solución de Na₂S₂O₃ al 10 % y salmuera. Las capas orgánicas agrupadas se secan sobre MgSO₂ y se concentran al vacío. Rendimiento de producto en bruto: 0.3 g (48%). HPLC-MS: M+H=289; tR=1,75 min (Método_5)

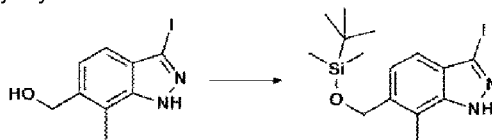
Se preparan los siguientes compuestos intermedios de manera análoga a partir de los compuestos intermedios B:

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
C2		3-yodo-7-metil-6-nitro-1H-indazol	2,12	304	Método_5
C3		3-yodo-7-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo	2,13	317	Método_5
C4		3-yodo-7-metoxi-1H-indazol	0,53	275	Método_7

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
C5		7-cloro-3-yodo-1H-indazol	0,919	279	Método_1

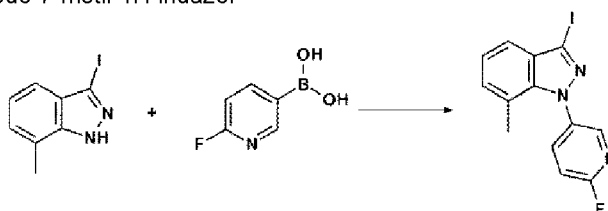
C6 6-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-3-yodo-7-metil-1H-indazol



A una solución bajo agitación de (3-yodo-7-metil-1H-indazol-6-il)-metanol C1 (100 mg, 347 μ moles) en DMF (2 ml), se añadió a 0 °C imidazol (35 mg, 521 μ moles) y cloruro de TBDMS (63 mg, 417 μ moles). La mezcla se sometió a agitación durante 16 h a TA y después se dividió entre EtOAc y agua helada. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía FN. Rendimiento: 70 mg (50 %) HPLC-MS: M+H=403; tR=2,85 min (Método_5)

Preparación de compuestos intermedios D

D1 1-(6-fluoropiridín-3-il)-3-yodo-7-metil-1H-indazol

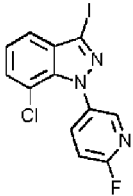
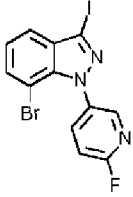
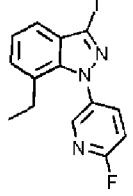
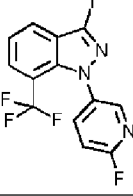
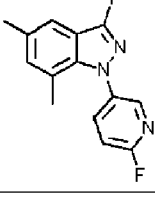
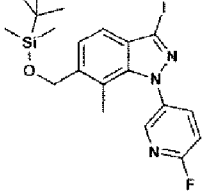


Una mezcla de 3-yodo-7-metil-1H-indazol (17 g, 65,9 mmoles), ácido (6-fluoropiridín-3-il)-borónico (15,8 g, 112 mmoles), acetato de cobre (II) (17,9 g, 98,8 mmoles) y piridina (10,4 g, 132 mmoles) en DCM (340 ml) se sometió a agitación a TA durante 16 h con exposición al aire. Se separaron los sólidos mediante filtración, la mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 14 g (60 %). HPLC-MS: M+H=354; tR=1,50 min (Método_2)

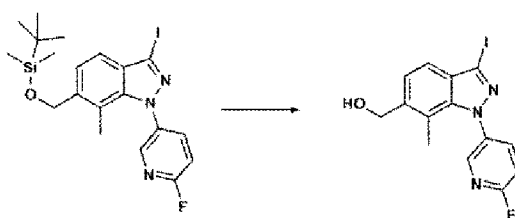
Los siguientes compuestos intermedios se preparan de manera análoga a partir de los correspondientes 3-yodo-indazoles (compuestos intermedios C):

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
D2		1-(6-fluoropiridín-3-il)-3-yodo-7-metil-6-nitro-1H-indazol	2,42	399	Método_5
D3		1-(6-fluoropiridín-3-il)-3-yodo-7-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo	2,24	421	Método_6

(continuación)

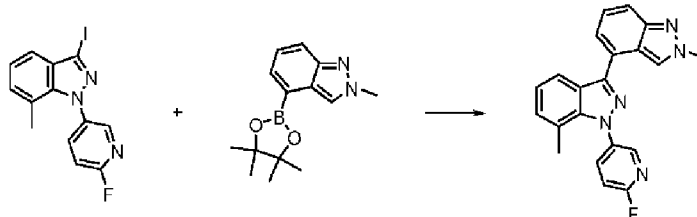
n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
D4		7-cloro-1-(6-fluoropiridina-3-il)-3-yodo-1H-indazol	1,074	374	Método_1
D5		7-bromo-1-(6-fluoropiridina-3-il)-3-yodo-1H-indazol	1,06	418/ 420	Método_1
D6		7-etil-1-(6-fluoropiridina-3-il)-3-yodo-1H-indazol	1,06	368	Método_1
D7		1-(6-fluoropiridina-3-il)-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol	1,05	408	Método_1
D8		1-(6-fluoropiridina-3-il)-3-yodo-5,7-dimetil-1H-indazol	-	-	-
D9		6-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil}-1-(6-fluoropiridina-3-il)-3-yodo-7-metil-1H-indazol	3,06	498	Método_5

D10 1-(6-fluoropiridina-3-il)-3-yodo-7-metil-1H-indazol-6-il]metanol



A 6-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-1-(6-fluoropiridín-3-il)-3-yodo-7-metil-1H-indazol D9 (50 mg, 101 μ moles) en THF (2 ml) se añadió fluoruro de tetra-N-butilamonio (1 mol/l en THF, 202 μ l, 202 μ moles). La mezcla se sometió a agitación durante 16 horas a TA. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía RP. Rendimiento: 26 mg (68 %). HPLC-MS: $M+H=384$; $t_R=1,82$ min (Método_6)
Preparación de compuestos intermedios E

E1 1-(6-fluoropiridín-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol



Una mezcla de 1-(6-fluoropiridín-3-il)-3-yodo-7-metil-1H-indazol D1 (1,0 g, 2,8 mmoles), 2-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-2H-indazol (1,1 g, 4,2 mmoles), $[1,1'$ -bis-(difenilfosfino)ferrocén]dicloropaldio (II) (0,21 g, 0,28 mmoles), Na_2CO_3 (0,9 g, 8,5 mmoles) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se sometió a agitación en atmósfera de argón durante 2 h a 110 $^{\circ}\text{C}$. A TA se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 0.8 g (79%). HPLC-MS: $M+H=358$; $t_R=0,997$ min (Método_1)

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios de manera análoga a partir de los compuestos intermedios D utilizando los correspondientes derivados de ácidos borónico.

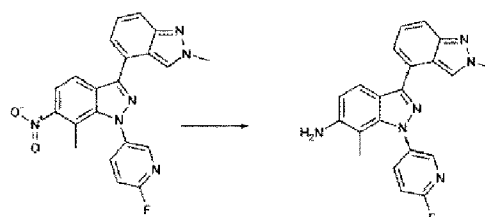
n.º	Estructura	Nombre IUPAC	t_R [min]	[M+H]	A.M.
E2		1-(6-fluoropiridín-3-il)-2',7-dimetil-6-nitro-1H,2'H-3,4'-biindazol	2,27	403	Método_5
E3		1-(6-fluoropiridín-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-6-carboxilato de metilo	0,96	416	Método_1
E4		7-cloro-1-(6-fluoropiridín-3-il)-2'-metil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,027	378	Método_1

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
E5		7-bromo-1-(6-fluoropiridin-3-il)-2'-metil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,04	422/ 424	Método_1
E6		7-etil-1-(6-fluoropiridin-3-il)-2'-metil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,48	372	Método_2
E7		1-(6-fluoropiridin-3-il)-2'-metil-7-(trifluorometil)-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,46	412	Método_2
E8		1-(6-fluoropiridin-3-il)-2',5,7-trimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,02	372	Método_1
E9		1-(6-fluoropiridin-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-6-il]metanol	0,83	388	Método_1

Se sintetizaron compuestos intermedios adicionales E de la siguiente manera:

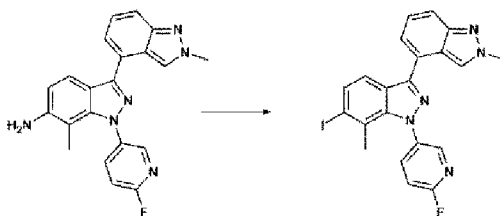
E10 1-(6-fluoropiridin-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-6-amina



A 1-(6-fluoropiridin-3-il)-7,2'-dimetil-6-nitro-1H,2'H-[3,4']biindazolilo E2 (0,5 g, 1,2 mmoles) en metanol (5 ml) y THF (5

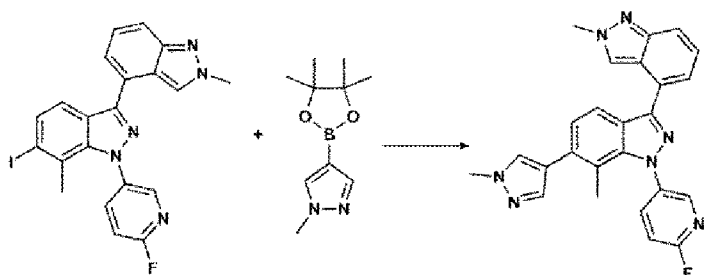
ml) se añadió paladio sobre carbono (41 mg, 0,39 mmoles). La mezcla se hidrogenó durante 16 horas a TA (presión de hidrógeno: 50 psi). La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (50 ml). El filtrado se concentra al vacío y el producto en bruto se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,35 g (76 %). HPLC-MS: M+H=373; tR=1,96 min (Método_5)

E11 1-(6-fluoropiridín-3-il)-6-yodo-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol



Se añadió 1-(6-fluoropiridín-3-il)-6-yodo-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-6-amina E10 (0,1 g, 270 μ moles) en agua (1 ml) a 0 °C, seguido de HCl conc. en solución acuosa (1 ml) seguido de nitrito sódico (20 mg; 295 μ moles) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 1 hora. Se añadió tetrafluoroborato sódico (43 mg, 394 μ moles) y se continuó la agitación durante 10 minutos. Se filtró la mezcla, se lavaron los sólidos con solución al 10 % de NaBF₄ y éter dietílico, y se secaron al vacío. Junto con 1 ml de DMSO, lo anterior se añadió a una mezcla que consistía en yodo (68 mg, 270 μ moles) y yoduro potásico (70 mg, 414 μ moles) en DMSO (2 ml). La mezcla se sometió a agitación a TA durante 1 hora y después a 45 °C durante 30 minutos antes de la adición de FeSO₄·7H₂O (90 mg, 324 μ moles) y se sometió a agitación durante 30 minutos adicionales. La mezcla se vertió en una solución acuosa de tiosulfato sódico y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con una solución acuosa de tiosulfato sódico y agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Rendimiento de producto en bruto: 50 mg (39 %). HPLC-MS: M+H=484; tR=2,59 min (Método_5)

E12 1-(6-fluoropiridín-3-il)-2',7-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H,2'H-3,4'-biindazol

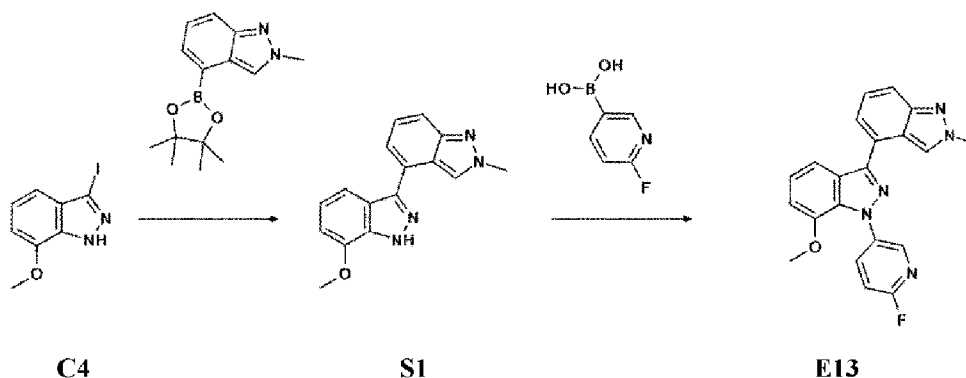


E11

E12

Una mezcla de 1-(6-fluoropiridín-3-il)-6-yodo-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol E11 (100 mg, 200 μ moles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazolo (52 mg, 240 μ moles), metanosulfonato de ({[1,1'-bifenil]-2-il}amino)paladio)diciclohexil-({2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il})fosfano (8 mg, 10 μ moles), K₃PO₄ (87 mg, 400 μ moles), dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se sometió a agitación bajo atmósfera de argón durante 16 h a 80 °C. A TA se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío para obtener 50 mg (56 %) de E12 en bruto que se utilizó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

Siguiendo una secuencia alternativa de las etapas sintéticas mostradas en el Esquema 1, se pueden obtener compuestos intermedios adicionales E a través de los intermedios S:



S1 7-metoxi-2'-metil-1H,2'H-3,4'-biindazol

Una mezcla de 3-yodo-7-metoxi-1H-indazol C4 (500 mg, 1,62 mmoles), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-2H-indazol (512 mg, 1,94 mmoles), metanosulfonato de ([1,1'-bifenilo]-2-il)amino)paladio-ilio díciclohexil([2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il})fosfano (126 mg, 162 μ moles), K_3PO_4 (695 mg, 3,24 mmoles), dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se sometió a agitación bajo atmósfera de argón durante 16 h a 80 °C. A temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío y el compuesto intermedio 7-metoxi-2'-metil-1H,2'H-3,4'-biindazol se purificó mediante cromatografía FN. Rendimiento: 256 mg (57 %). HPLC-MS: M+H=279; tR=0,55 min (Método_7)

El siguiente intermediario S2 se sintetizó de manera análoga a S1:

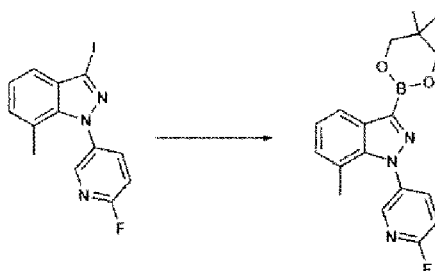
n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
S2		2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,16	263	Método_1

E13 1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metoxi-2'-metil-1H,2'H-3,4'-biindazol

Se añadió 7-metoxi-2'-metil-1H,2'H-3,4'-biindazol S1 (256 mg, 920 μ moles), ácido (6-fluoropiridín-3-il)borónico (259 mg, 1,84 mmoles), acetato de cobre (II) (167 mg, 920 μ moles) y piridina (218 μ l, 2,8 mmoles) en DCM (5 ml) y DMF (2,25 ml). La mezcla se sometió a agitación a TA durante 60 horas con exposición al aire. Se separaron los sólidos mediante filtración, la mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía FN. Rendimiento: 185 mg (54 %). HPLC-MS: M+H=374; tR=0,70 min (Método_7)

Además, los intermedios D se pueden boronilar a los intermedios T para el acoplamiento de Suzuki con, p. ej., bromuros de heteroarilo, rindiendo intermedios E adicionales:

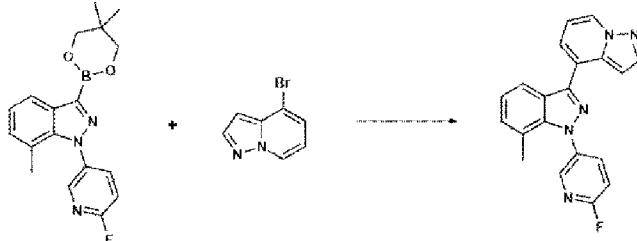
T1 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinán-2-il)-1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metil-1H-indazol



A 1-(6-fluoropiridín-3-il)-3-yodo-7-metil-1H-indazol D1 (17 g, 48,1 mmoles) en dioxano (170 ml) se añadió bisneopentilglicolato diborano (16,3 g, 72,2 mmoles), acetato potásico (14,2 g, 144 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,38 g, 4,8 mmoles) bajo atmósfera de argón y la mezcla se sometió a agitación a 100 °C durante 16 h. A TA se añadió EtOAc y agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se concentró al vacío y se

enjuagó con éter de petróleo. El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento de producto en bruto: 4 g (25 %).

E14 1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metil-3-{pirazolo[1,5-a]piridín-4-il}-1H-indazol

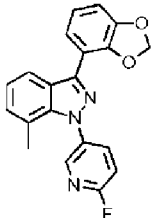


Una mezcla de 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinán-2-il)-1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metil-1H-indazol T1 (50 mg, 147 μ moles), 4-bromopirazolo[1,5-a]piridina (44 mg, 223 μ moles), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocén]dicloropaldio (II) (11 mg, 15 μ moles), Na_2CO_3 (47 mg, 443 μ moles) en dioxano (1 ml) y agua (250 μ l) se sometió a agitación bajo atmósfera de argón durante 1 h a 110 $^\circ\text{C}$. A TA se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 35 mg (69 %). HPLC-MS: $\text{M}+\text{H}=344$; $t_R=0,993$ min (Método_1)

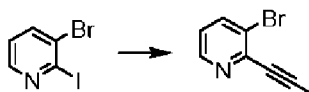
Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga a partir del intermedio T1 mediante acoplamiento con bromuros de heteroarilo correspondientes. Se prepararon E15 y E18 utilizando U2 y U3, respectivamente.

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	t_R [min]	[M+H]	A.M.
E15		1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metil-3-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridín-4-il)-1H-indazol	1,062	358	Método_1
E16		5-[1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metil-1H-indazol-3-il]-3-metilisquinolina	1,001	369	Método_1
E17		5-[1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metil-1H-indazol-3-il]isoquinolina	N.A.	N.A.	N.A.
E18		5-(1-(6-fluoropiridín-3-il)-7-metil-1H-indazol-3-il)-N,N-dimetilisquinolín-3-amina	1,138	398	Método_1

(continuación)

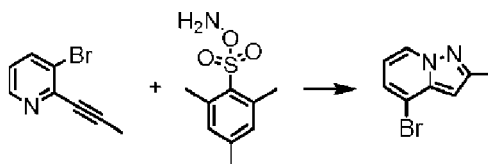
n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
E19		3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-1-(6-fluoropiridin-3-yl)-7-metil-1H-indazol	0,772	348	Método_8

U1 3-bromo-2-(prop-1-ín-1-il)piridina



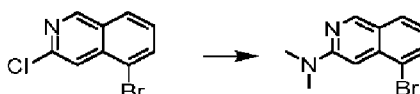
Se purgó DMF (100 ml) a TA bajo atmósfera de argón con gas propino durante 10 min. Se añadió 3-bromo-2-yodopiridina (10 g, 35,2 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,47 g, 3,52 mmoles) y yoduro de cobre (I) (669 mg, 3,52 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secan sobre MgSO₂ y se concentran al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía FN. Rendimiento: 4,0 g (58 %). HPLC-MS: M+H=196; tR=1,94 min (Método_5)

U2 4-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina



A una mezcla bajo agitación de 3-bromo-2-prop-1-ín-1-il-piridina U1 (6,0 g; 30,6 mmoles) en DCM (55 ml), se añadió O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (9,88 g, 45,9 mmoles) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla se sometió a agitación durante 4 h a TA antes de eliminar el solvente bajo presión reducida. Al material en bruto se añadió DMF (60 ml) y K₂CO₃ (12,7 g, 91,8 mmoles) a ta y se sometió a agitación la mezcla durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía RP. Rendimiento: 900 mg (14 %). HPLC-MS: M+H=211; tR=2,10 min (Método_5)

U3) 5-bromo-N,N-dimetilisoquinolín-3-amina

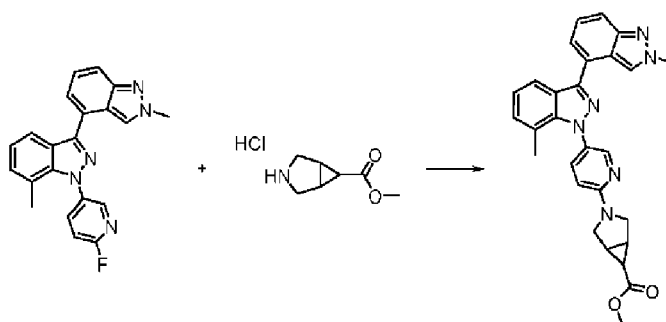


Una mezcla de 5-bromo-3-cloroisoquinolina (100 mg, 412 µmoles), hidrocloreto de dimetilamina (2,45 g, 30 mmoles), NMP (3 ml) y DIPEA (5,1 ml, 30 mmoles) se calentó a 200 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía RP. Rendimiento: 69 mg (67 %). HPLC-MS: M+H=253; tR=1,045 min (Método_1)

Ejemplos

Preparación de ejemplos n.º 1 a n.º 45 y compuestos intermedios F:

n.º 1) 3-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo

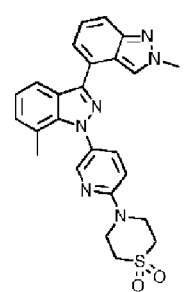
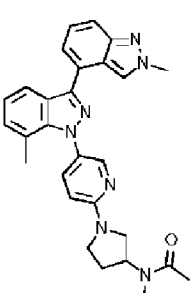
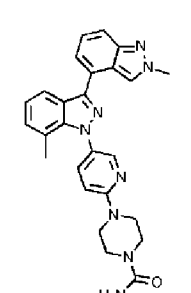
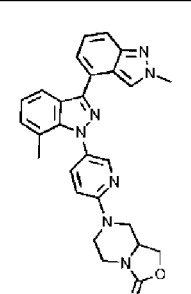
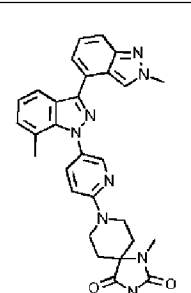


Una mezcla de 1-(6-fluoropiridín-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol E1 (20 mg, 56 μ moles), hidrocloreuro de 3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo (10 mg, 56 μ moles) y DIPEA (50 μ l, 0,29 mmoles) en DMSO (0,1 ml) se somete a agitación durante 16 h a 80 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía RP. Rendimiento: 13 mg (48 %). HPLC-MS: $\text{M}+\text{H}=479$; $t_R=1,47$ min (Método_2)

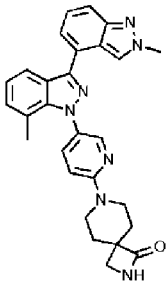
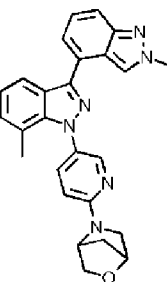
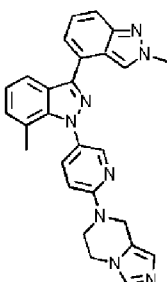
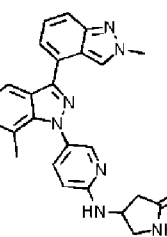
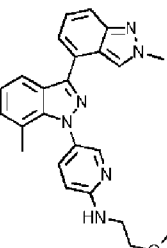
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a partir de intermedios E utilizando las aminas correspondientes. En el caso de sales de aminas (p. ej., hidrocloreuros) se utilizaron equivalentes respectivos de base adicional.

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	t_R [min]	[M+H]	A.M.
n.º 2		8-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-1,8-diazaspiro[4.5]decán-2-ona	1,32	492	Método_2
n.º 3		2',7-dimetil-1-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-il)piridín-3-il)-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,31	437	Método_2
n.º 4		2-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-ilo)piridín-2-il)-7 λ^6 -tia-2-azaspiro[3.5]nonán-7, 7-diona	1,30	513	Método_2

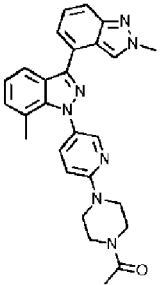
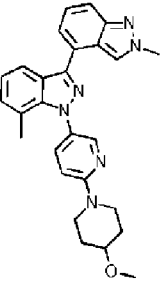
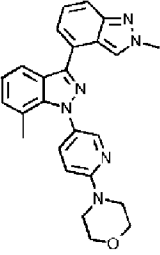
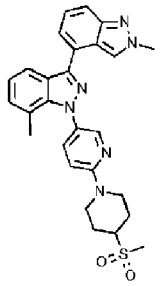
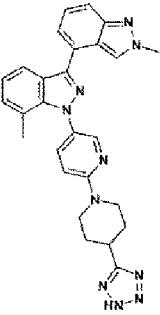
(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 5		4-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-1λ ⁶ -tiomorfolín-1,1-diona	1,37	473	Método_2
n.º 6		N-[1-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)pirrolidín-3-il]-N-metilacetamida	1,32	480	Método_2
n.º 7		4-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperazín-1-carboxamida	1,23	467	Método_2
n.º 8		7-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-hexahidro-1H-[1,3[oxazolo[3.4]pirazín-3-ona	1,32	480	Método_2
n.º 9		8-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-1,3-dimetil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decán-2,4-diona	1,41	535	Método_2

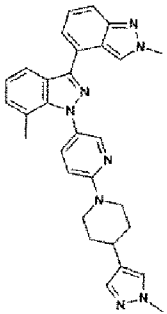
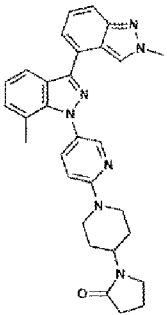
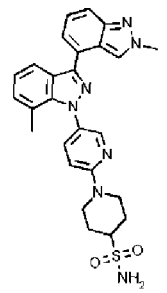
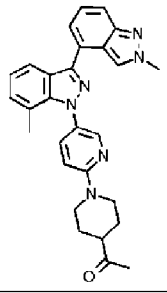
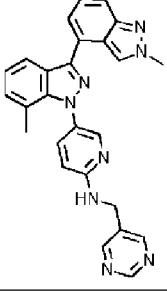
(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 10		7-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-1-ona	1,29	478	Método_2
n.º 11		2',7-dimetil-1-(6-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptán-5-il}piridín-3-il)-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,37	437	Método_2
n.º 12		1-(6-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,5-a]pirazín-7-il}piridín-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,33	461	Método_2
n.º 13		4-[(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)amino]pirrolidín-2-ona	1,19	438	Método_2
n.º 14		5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}-N-(2-metoxietil)piridín-2-amina	1,35	413	Método_2

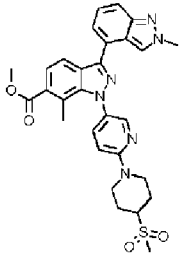
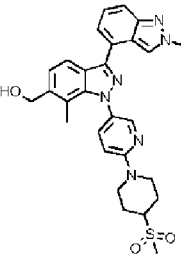
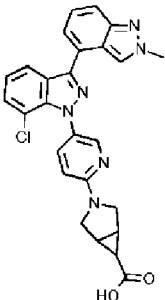
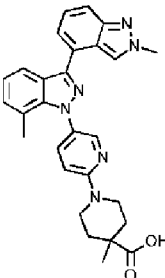
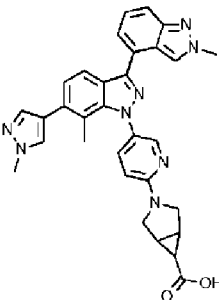
(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 15		1-[(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperazín-1-il]etán-1-ona	1,31	466	Método_2
n.º 16		1-[6-(4-metoxipiperidín-1-il)piridín-3-il]-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,52	453	Método_2
n.º 17		2',7-dimetil-1-[6-(morfolín-4-il)piridín-3-il]-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,42	425	Método_2
n.º 18		1-[6-(4-metanosulfonilpiperidín-1-il)piridín-3-il]-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,34	501	Método_2
n.º 19		2',7-dimetil-1-[6-[4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piperidín-1-il]piridín-3-il]-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,11	491	Método_2

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 20		2',7-dimetil-1-{6-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidín-1-il]piridín-3-il}-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,49	503	Método_2
n.º 21		1-[1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-ilo}piridín-2-il)piperidín-4-il]pirrolidín-2-ona	1,31	506	Método_2
n.º 22		1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-sulfonamida	1,30	502	Método_2
n.º 23		1-[1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-il]etán-1-ona	1,52	465	Método_2
n.º 24		5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}-N-[(pirimidín-5-il)metil]piridín-2-amina	1,26	447	Método_2

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 25		1-[6-(4-metanosulfonilpiperidín-1-il)piridín-3-il]-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-6-carboxilato de metilo	1,32	559	Método_2
n.º 75		{1-[6-(4-metanosulfonilpiperidín-1-il)piridín-3-il]-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-6-il}metanol	1,09	531	Método_2
n.º 26		ácido 3-(5-{7-cloro-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	1,08	485	Método_2
n.º 27		ácido 1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-4-metilpiperidín-4-carboxílico	1,10	481	Método_2
n.º 28		ácido 3-{5-[2',7-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il]piridín-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	0,99	545	Método_2

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 29		ácido 3-(5-{7-metoxi-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	1,08	481	Método_2
n.º 30		ácido 3-(5-{3-(2H-1,3-benzodioxol-4-il)-7-metil-1H-indazol-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	1,10	455	Método_2
n.º 31		1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-carboxilato de etilo	1,58	495	Método_2
n.º 32		2-[4-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-2-oxopiperazín-1-il]acetato de metilo	0,59	510	Método_3
n.º 33		1-[5-(7-metil-3-{pirazolo[1,5-a]piridín-4-il}-1H-indazol-1-il)piridín-2-il]piperidín-4-carboxilato de etilo	1,136	481	Método_1

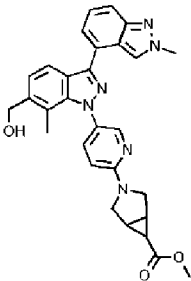
(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 34		1-{5-[7-metil-3-(3-metilisoquinolín-5-il)-1H-indazol-1-il]piridín-2-il}piperidín-4-carboxilato de etilo	1,139	506	Método_1
n.º 35		1-{5-[3-(isoquinolín-5-il)-7-metil-1H-indazol-1-il]piridín-2-il}piperidín-4-carboxilato de etilo	1,109	492	Método_1
n.º 36		1-{5-[3-(3-(dimetilamino)isoquinolín-5-il)-7-metil-1H-indazol-1-il]piridín-2-il}piperidín-4-carboxilato de etilo	1,221	535	Método_1
n.º 37		3-(5-{7-bromo-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo	1,089	543/ 545	Método_1
n.º 38		3-(5-{7-etil-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo	1,06	493	Método_1

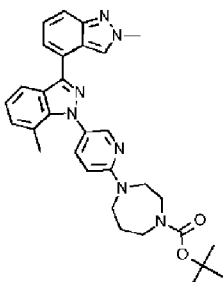
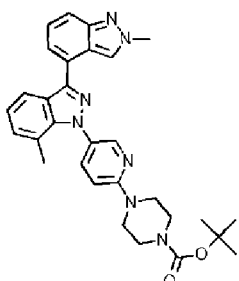
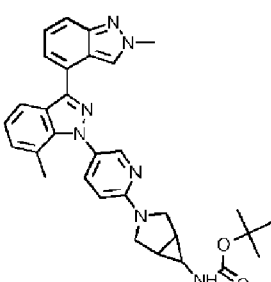
(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 39		1-(5-{7-etil-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-carboxilato de etilo	1,13	509	Método_1
n.º 40		1-{5-[2'-metil-7-(trifluorometil)-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il]piridín-2-il}piperidín-4-carboxilato de etilo	1,63	549	Método_2
n.º 41		3-[5-(7-metil-3-{2-metilpirazolo[1,5-a]piridín-4-il}-1H-indazol-1-il)piridín-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo	1,54	479	Método_2
n.º 42		3-(5-{2',5,7-trimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo	1,54	493	Método_2
n.º 43		1-(5-{2',5,7-trimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-carboxilato de metilo	1,66	509	Método_2

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 44		3-{5-[6-(hidroximetil)-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il]piridín-2-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo	1,22	509	Método_2

Los siguientes compuestos intermedios F se prepararon de manera análoga a la síntesis de n.º 1:

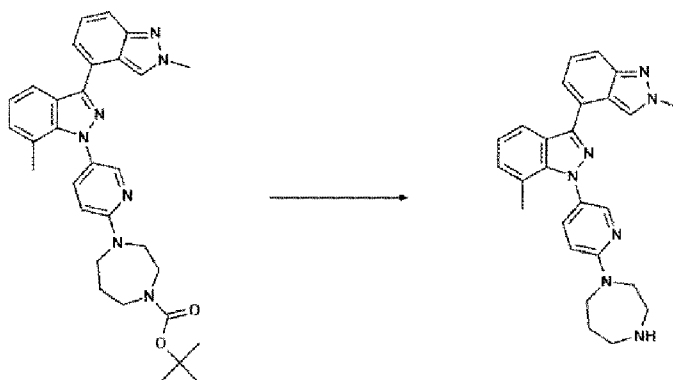
n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
F1		4-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-1,4-diazepán-1-carboxilato de terc-butilo	1,66	538	Método_2
F2		4-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo	NA	NA	-
F3		N-[3-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-il]carbamato de terc-butilo	0,76	536	Método_3

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
F4		2-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octán-6-carboxilato de terc-butilo	1,54	550	Método_2
F5		6-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-carboxilato de terc-butilo	1,56	536	Método_2
F6		N-[1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridin-2-il)piperidín-4-il]carbamato de terc-butilo	0,89	538	Método_7

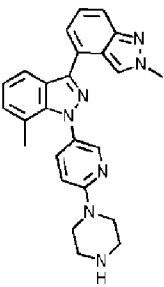
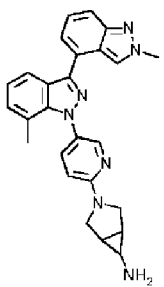
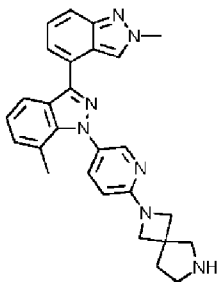
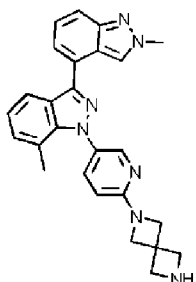
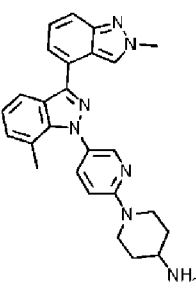
Preparación de los ejemplos n.º 45 a n.º 49:

n.º 45 1-(6-(1,4-diazepán-1-il)piridin-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol



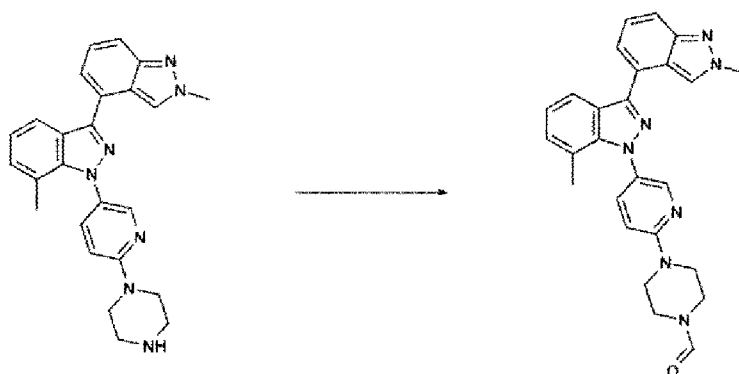
Se sometió a agitación 4-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridina-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo F1 (42 mg, 78 µmoles) a TA en DCM (2 ml) con TFA (400 µl) durante 2 h. Se añadió tolueno (10 ml), la mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en fase inversa. Rendimiento: 12 mg (35 %) HPLC-MS: M+H=438; tR=1,36 min (Método_2)

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a F2 a F6, respectivamente:

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
n.º 46		2',7-dimetil-1-(6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,30	424	Método_2
n.º 47		3-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-amina	1,29	436	Método_2
n.º 48		1-(6-{2,6-diazaspiro[3.4]octán-2-il}piridín-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,48	450	Método_2
n.º 49		1-(6-{2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il}piridín-3-il)-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol	1,31	436	Método_2
n.º 50		1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-amina	1,31	438	Método_2

Preparación de los ejemplos n.º 51 a n.º 54:

n.º 51 4-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)piperazín-1-carbaldehído



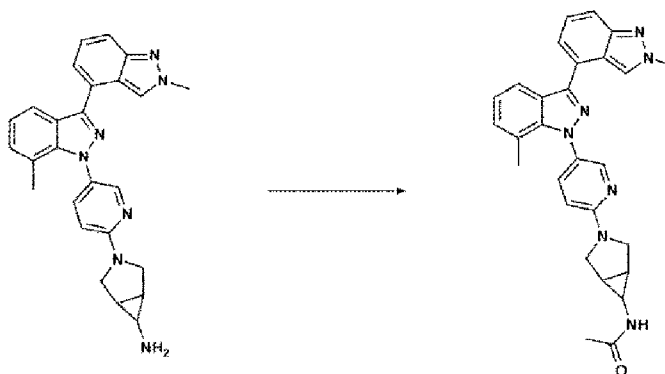
Una mezcla de ácido fórmico (2 μ l; 53 μ moles) y N-metilmorfolina (6 μ l; 57 μ moles) en DCM (200 μ l) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformato de isobutilo (7 μ l; 54 μ moles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 20 °C durante 2 horas. Se añadió 2',7-dimetil-1-[6-(piperazín-1-il)piridín-3-il]-1H,2'H-3,4'-biindazol n.º 46 (10 mg, 24 μ moles) y se continúa con la agitación a TA durante 16 h.

La mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía de fase reversa. Rendimiento: 7 mg (66 %) HPLC-MS: M+H=452; tR=1,31 min (Método_2)

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a n.º 45, n.º 48 y n.º 49, respectivamente:

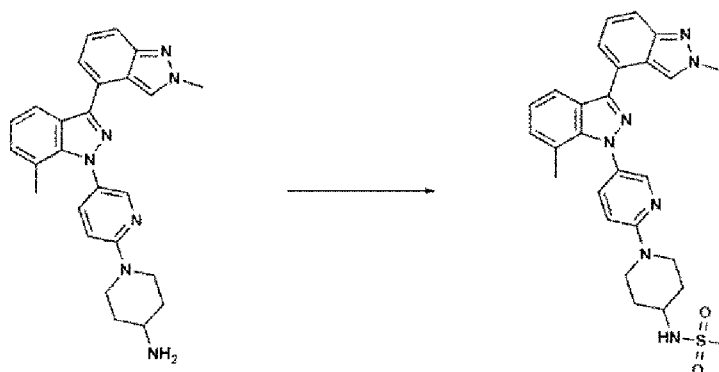
n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	A.M.
n.º 52		4-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-1,4-diazepán-1-carbaldehído	1,30	466	Método_2
n.º 53		2-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octán-6-carbaldehído	1,26	478	Método_2
n.º 54		6-(5-(2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-carbaldehído	1,23	464	Método_2

n.º 55 N-[3-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-il]acetamida



A 3-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-amina n.º 47 (46 mg, 106 µmoles) en DCM (200 µl) y NMP (200 µl) se añadió a TA DIPEA (103 µl, 636 µmoles) y cloruro de acetilo (10 µl, 139 µmoles). La mezcla se sometió a agitación durante 40 minutos, se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC de fase reversa. Rendimiento: 18 mg (36 %) HPLC-MS: M+H=478; tR=1,26 min (Método_2)

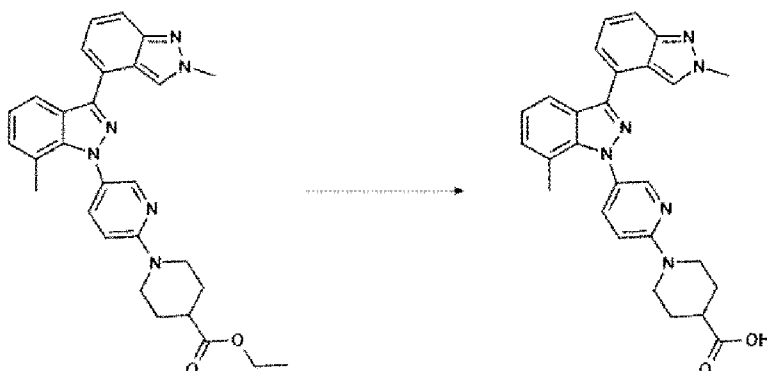
n.º 56 N-[1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-il]metanosulfonamida



Una mezcla de 1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-amina n.º 50 (45 mg, 103 µmoles), trietilamina (250 µl, 1,8 mmoles), NMP (750 µl) y cloruro de metanosulfonilo (18 µl, 235 µmoles) se sometió a agitación a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa. Rendimiento: 23 mg (43 %) HPLC-MS: M+H=516; tR=1,36 min (Método_2)

Preparación de los ejemplos n.º 57 a n.º 71:

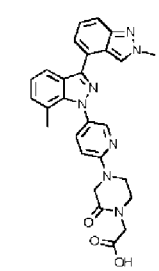
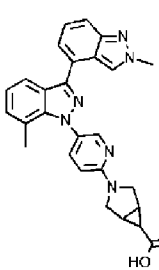
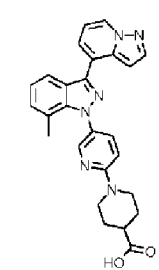
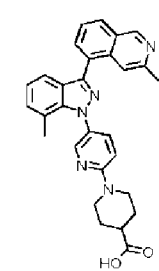
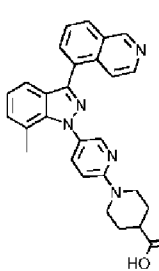
n.º 57 ácido 1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico



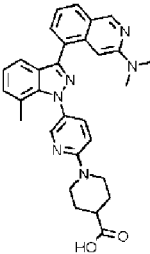
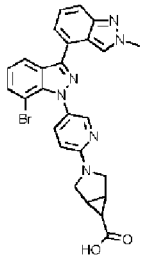
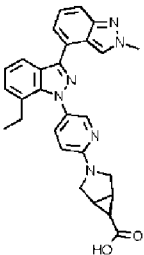
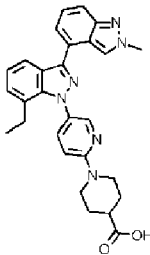
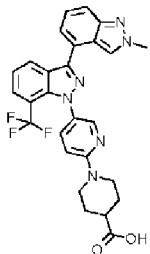
A 1-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-carboxilato de etilo n.º 31 (40 mg; 81 µmoles) se añadió THF (1 ml), MeOH (800 µl), agua (200 µl) y LiOH (19 mg; 793 µmoles). La mezcla se sometió a agitación a TA durante 2 horas. Después de la neutralización con HCl acuoso 1 N, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas

orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 35 mg (93 %) HPLC-MS: M+H=467; tR=1,03 min (Método_2)

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a n.º 32, n.º 1, n.º 33 y n.º 44, respectivamente:

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
n.º 58		ácido 2-[4-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-2-oxopiperazín-1-il]acético	1,04	496	Método_2
n.º 59		ácido 3-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	1,07	465	Método_2
n.º 60		ácido 1-[5-(7-metil-3-{pirazolo[1,5-a]piridín-4-il}-1H-indazol-1-il)piridín-2-il]piperidín-4-carboxílico	1,03	453	Método_2
n.º 61		ácido 1-[5-[7-metil-3-(3-metilisoquinolín-5-il)-1H-indazol-1-il]piridín-2-il]piperidín-4-carboxílico	1,09	478	Método_2
n.º 62		ácido 1-[5-[3-(isoquinolín-5-il)-7-metil-1H-indazol-1-il]piridín-2-il]piperidín-4-carboxílico	0,91	464	Método_2

(continuación)

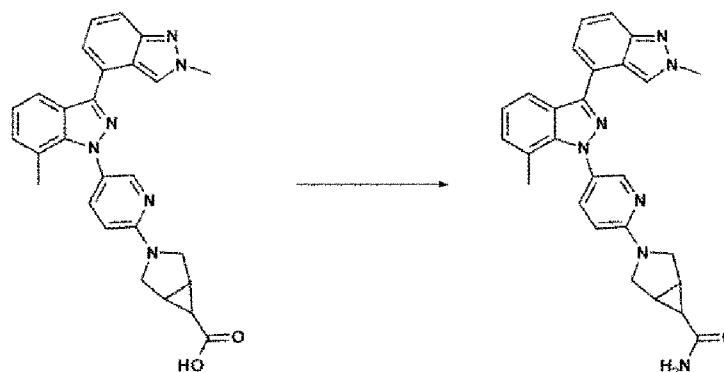
n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
n.º 63		ácido 1-(5-{3-[3-(dimetilamino)isoquinolin-5-il]-7-metil-1H-indazol-1-il}piridin-2-il)piperidín-4-carboxílico	1,19	507	Método_2
n.º 64		ácido 3-(5-{7-bromo-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	1,09	529	Método_2
n.º 65		ácido 3-(5-{7-etil-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	1,11	479	Método_2
n.º 66		ácido 1-(5-{7-etil-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridin-2-il)piperidín-4-carboxílico	1,14	481	Método_2
n.º 67		ácido 1-(5-[2'-metil-7-(trifluorometil)-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il]piridin-2-il)piperidín-4-carboxílico	1,63	521	Método_2

(continuación)

n.º	Estructura	Nombre IUPAC	tR [min]	[M+H]	M.A.
n.º 68		ácido 3-[5-(7-metil-3-{2-metilpirazolo[1,5-a]piridín-4-il}-1H-indazol-1-il)piridín-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	1,05	465	Método_2
n.º 69		ácido 3-(5-{2',5,7-trimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	2,09	479	Método_2
n.º 70		ácido 1-(5-{2',5,7-trimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico	1,08	481	Método_2
n.º 71		ácido 3-[5-[6-(hidroximetil)-2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il]piridín-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico	0,88	495	Método_2

Se obtuvieron ejemplos adicionales mediante transformaciones químicas adicionales:

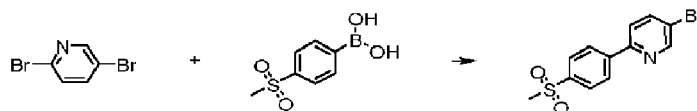
n.º 72 3-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxamida



A una mezcla de ácido 3-(5-{2',7-dimetil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico n.º 1 (20 mg, 43 µmoles), se añadió DIPEA (22 µl, 129 µmoles) en NMP (500 µl) y HATU (25 mg, 66 µmoles) y la mezcla se sometió a agitación a TA durante 10 minutos. Se añade cloruro amónico (10 mg, 187 µmoles) y se continuó con la agitación durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 11 mg (55 %) HPLC-MS: M+H=464; tR=1,28 min (Método_2)

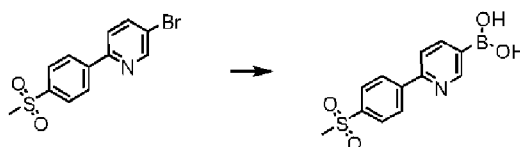
Partiendo del compuesto intermedio S2 se sintetizó el ejemplo n.º 73 con bloques de construcción V:

V1 5-bromo-2-(4-metanosulfonilfenil)piridina



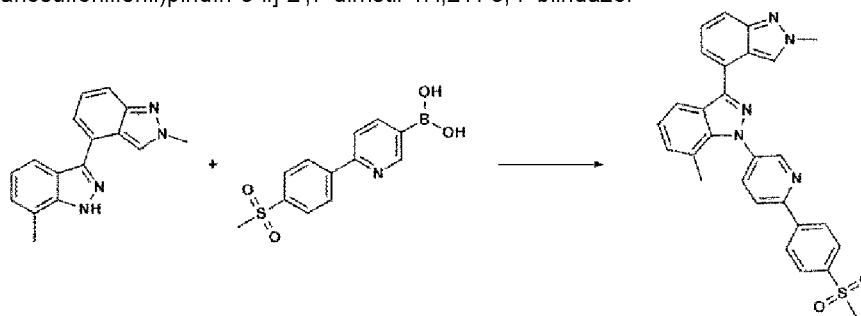
Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (50 mg, 211 µmoles), ácido bórico (4-metanosulfonilfenilo) (42 mg, 211 µmoles) y tetraclorofosfina de paladio (25 mg, 21 µmoles), dioxano (1 ml) y solución acuosa de carbonato sódico (2 mol/l, 264 µl, 528 µmoles) se sometió a agitación bajo atmósfera de argón durante 2 h a 80 °C. A TA se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 43 mg (65 %) HPLC-MS: M+H=312/314; tR=0,57 min (Método_8).

V2 ácido [6-(4-metanosulfonilfenil)piridín-3-il]borónico



Una mezcla de 5-bromo-2-(4-metanosulfonilfenil)piridina V1 (450 mg, 1,44 µmoles), bis-(pinacolato)diboro (732 mg, 2,88 µmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocén]dicloro-paladio (II) (121 mg, 144 µmoles) y acetato potásico (707 mg, 7,2 µmoles) en dioxano (9 ml) se sometió a agitación bajo atmósfera de argón durante 1 hora a 80 °C. Se separaron los sólidos mediante filtración, se concentró el filtrado al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 245 mg (61 %) HPLC-MS: M+H=278; tR=0,24 min (Método_2)

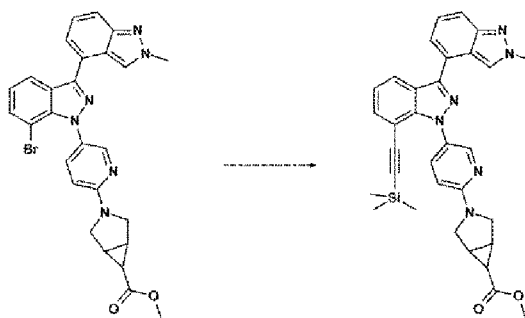
n.º 73 1-[6-(4-metanosulfonilfenil)piridín-3-il]-2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol



A una mezcla de 2',7-dimetil-1H,2'H-3,4'-biindazol S2 (26 mg, 99 µmoles) en ACN (1 ml) y DCM (1 ml) se añadió piridina (24 µl, 300 µmoles), ácido [6-(4-metanosulfonilfenil)piridín-3-il]borónico V2 (87 mg, 303 µmoles) y acetato de cobre (II) (27 mg, 149 µmoles). La mezcla se sometió a agitación durante 3 días a 80 °C. Se filtraron los sólidos, el filtrado se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Rendimiento: 4.3 mg (9%). HPLC-MS: M+H=494; tR=0,74 min (Método_8).

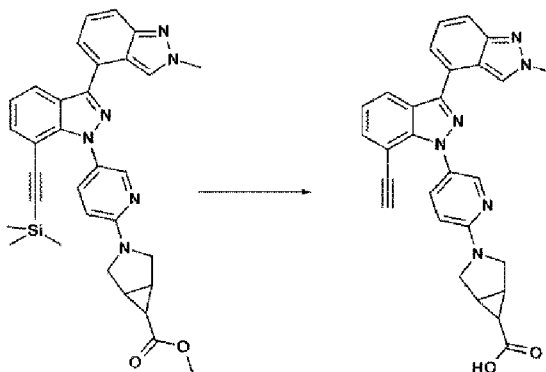
El ejemplo n.º 74 se sintetizó a través de W1:

W1 3-(5-{2'-metil-7-[2-(trimetilsilil)etilil]-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il}piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo



Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (13 mg, 19 μ moles) a una mezcla de 3-(5-(7-bromo-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo n.º 37 (100 mg, 184 μ moles), etiniltrimetilsilano (181 mg, 1,8 mmoles), yoduro de cobre (I) (4 mg, 21 μ moles), DIPEA (94 μ l, 550 μ moles) y NMP (2 ml) bajo atmósfera de argón a TA y se sometió a agitación a 50 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa. Rendimiento: 24 mg (23%). HPLC-MS: M+H=561; tR=1,214 min (Método_1)

n.º 74 ácido 3-(5-(7-etinil-2'-metil-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-il)piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico



A 3-(5-(2'-metil-7-[2-(trimetilsililo)etino]-1H,2'H-[3,4'-biindazol]-1-ilo)piridín-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxilato de metilo W1 (24 mg; 43 μ moles) se añadió THF (1 ml), MeOH (800 μ l), agua (200 μ l) y LiOH (10 mg, 412 μ moles). La mezcla se sometió a agitación a TA durante 2 horas, se concentró al vacío y el producto se purificó mediante HPLC de fase reversa. Rendimiento: 2 mg (10%). HPLC-MS: M+H=475; tR=0,777 min (Método_1)

Para los ejemplos n.º 1, 26, 28, 29, 30, 37, 38, 41, 42, 44, 47, 55, 59, 64, 65, 68, 69, 71, 72 y 74, los siguientes valores informados representan los isómeros que contienen un ácido (1R,5S,6R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-carboxílico o una fracción (1R,5S,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-amina. En el caso del ejemplo n.º 6, se muestran los datos del isómero (R).

Actividad farmacológica

Interacción con STING_h determinada mediante fluorimetría de escaneo diferencial (DSF, por sus siglas en inglés).

En la DSF, la temperatura a la que una proteína se despliega, también llamada temperatura de fusión (T_f), se mide a partir de cambios en la fluorescencia de un pigmento que se une a las partes hidrofóbicas de la proteína. Los cambios de T_f al unirse una molécula pequeña están correlacionados con la afinidad de unión de dicha molécula pequeña. Como proteína diana, STING humano (STING_h, residuos 155 a 341, peso molecular (PM): 21.578,4 Da; solución madre de proteína: c=1.302 μ M se utilizó solución madre en Tris 20 mM, NaCl 100 mM, TCEP 2 mM, pH 8,8); como tampón de ensayo se añadió Tris 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5 donde y según fuera necesario.

Concentraciones finales de los componentes en el ensayo: 100 μ M los compuestos de ensayo, 5 μ M la proteína diana, "5x" naranja SYPR (a partir de la solución madre de naranja SYPRO en DMSO (Invitrogen, n.º de cat. S6650-500ul), concentración: "5000x")

Procedimiento de ensayo:

1) Se prepararon diluciones de soluciones madre de compuestos (10 mM en DMSO) en un tampón de ensayo (Tris 20 mM, NaCl 150 mM; pH 7,5)

- 2) Se mezclaron 5 µl de solución madre de pigmento fluorescente (5000x naranja SYPRO en DMSO) con 19 µl de la proteína diana (1.302 µM) y 976 µl de tampón de ensayo.
- 3) Se añadieron 2 µl de esta mezcla de proteína y pigmento (25x naranja SYPRO y 25 µM de proteína) a 8 µl de la solución de compuesto diluida preparada en la etapa 1. El volumen final fue de 10 µl.
- 4) Con cada 20 compuestos, se midieron dos controles negativos.
- 5) Las placas se prepararon para mediciones por duplicado y se centrifugaron durante 2 minutos a 1.000xg.
- 6) Para las mediciones, se utilizó un sistema en tiempo real CFX384 (Bio-Rad). La tanda consistió en 140 ciclos con un incremento de 0,5 °C por ciclo (rampa de temperatura de 15 s por ciclo, de 25 °C a 95 °C).

Análisis de datos: Las curvas de fusión se procesaron en un Bio-Rad CFX Manager. El tipo de pico se estableció en "negativo". Se calculó la media de dos réplicas de mediciones de la TF (temperatura de fusión) y se calculó la desviación estándar.

Los cambios en la TF ("desplazamiento térmico") se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Interacción con STING_h según lo determinado mediante DSF

Ejemplo	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 6	n.º 7
TF [K]	21	22	20	20	22	22

Ejemplo	n.º 8	n.º 9	n.º 10	n.º 11	n.º 12	n.º 14
TF [K]	21	23	20	21	21	18

Ejemplo	n.º 15	n.º 17	n.º 18	n.º 19	n.º 20	n.º 21
TF [K]	21	16	22	21	20	20

Ejemplo	n.º 22	n.º 25	n.º 27	n.º 28	n.º 29	n.º 30
TF [K]	23	25	22	27	22	20

Ejemplo	n.º 45	n.º 51	n.º 52	n.º 53	n.º 54	n.º 55
TF [K]	19	15	21	20	21	20

Ejemplo	n.º 56	n.º 57	n.º 58	n.º 59	n.º 61	n.º 62
TM [K]	20	17	23	21	16	20

Ejemplo	n.º 63	n.º 65	n.º 66	n.º 67	n.º 68	n.º 71
TM [K]	19	21	16	23	24	29

Ejemplo	n.º 72	n.º 74	n.º 75			
TM [K]	18	16	26			

Inducción de citoquinas in vitro medida a través de la activación de un gen informador inducible por el factor regulador de interferón.

Las actividades de inducción de citoquinas de compuestos según la presente invención se han demostrado mediante la utilización de una línea celular informadora THP1, resultando de esta manera en valores de EC₅₀ celular. La activación de la proteína STING expresada en líneas celulares resulta en un aumento de la producción de interferón. Mediante la integración estable de un constructo informador del gen SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada, por sus siglas en inglés) inducible por un factor regulador de interferón (IRF, por sus siglas en inglés), se puede realizar un seguimiento de la vía de señalización del interferón funcional. Utilizando el ensayo enzimático colorimétrico THP1-Blue™ de genes estimulados por interferón (ISG, por sus siglas en inglés) de Invivogen y un lector de densidad óptica (DO) adecuado, se puede detectar y cuantificar la actividad de SEAP. Esta técnica podría utilizarse para caracterizar la modificación farmacológica de la ruta de STING.

Se han identificado varios polimorfismos de nucleótido único en el gen de STING humano. Para determinar la actividad de los compuestos indicados anteriormente, se han generado líneas celulares informadoras THP1-Blue™ de ISG que expresan las diferentes variantes humanas de STING. Para ello, primero se eliminó el STING humano endógeno utilizando el sistema CRISPR/CAS9. Las células ISG THP1-Blue fueron electroporadas con plásmidos CRISPR ALL-IN-ONE con diana en el gen de STING (adquiridos en Sigma, codificantes del ARNg y GFP como gen informador de que se había realizado la transducción). Las células positivas para GFP seguidamente se clasificaron 24 horas después de la transfección y se expandieron. A continuación, se dispersaron las células en un medio semisólido de Metocel para permitir el aislamiento de clones de células individuales. Seguidamente, los clones se seleccionaron según su capacidad de respuesta a GAMPc utilizando el ensayo informador Quanti-Blue™. Los clones que no

respondían fueron analizados a continuación para pérdida de STING, mediante transferencia Western y secuenciación del locus de STING.

Para la sobreexpresión de las variantes de STING humano, se transdujo un clon ISG THP1-Blue™ confirmado como KO para STING_h, con plásmidos retrovíricos individuales (MSCV-ires-GFP-Blasti) que codificaban las variantes alélicas de hSTING (WT (H232R), HAQ, R232H, AQ y R293Q). Las células transducidas se clasificaron según los diferentes niveles de fluorescencia de GFP y se analizó la expresión alélica de STING mediante transferencia Western. Las poblaciones que expresaban la proteína STING ectópica (WT, HAQ, R232H, AQ y R293Q) a niveles comparables a los niveles endógenos de STING de las líneas celulares parentales THP1-Blue ISG no modificadas se seleccionaron y utilizaron para la caracterización de compuestos.

Se realizaron mediciones de la actividad de SEAP en células THP1-Blue™ ISG que expresaban de forma estable las diferentes isoformas humanas de STING y el constructo informador SEAP inducible por IRF. Las células se cultivaron en medio RPMI1640 con suero fetal bovino al 10 %, 50 µg/ml de penicilina-estreptomicina, 100 µg/ml de zeocina y 100 µg/ml de normocina en un incubador a 37 °C, 95 % de humedad y 5 % de CO₂.

En preparación para el ensayo, las células se distribuyeron en las placas de ensayo a una densidad de 10.000 células/15 µl por pocillo. Los compuestos se prepararon mediante una dilución en serie de 8 puntos en DMSO acuoso al 50 % y un etapa final de dilución en medio para garantizar una concentración final de DMSO del 0,5 % en el ensayo. Se añadieron 5 µl de compuestos diluidos a las placas, seguidos de una incubación de 24 horas a 37 °C.

En el día del ensayo, se añadieron 75 µl por pocillo del reactivo Quanti-Blue™ a todos los pocillos de la placa y la placa se incubó durante 30 minutos más a 37 °C. La DO a 620 nm se midió con el lector EnVision (PerkinElmer).

Se obtuvieron valores de EC₅₀ y pendientes de Hill a partir de los ajustes a curvas no lineales de cuatro parámetros de 8 puntos utilizando el software Megalab (Boehringer Ingelheim) con la DO a 620 nM.

Los datos de EC₅₀ se pueden encontrar en las Tablas 2a a 2e.

Los datos de EC₅₀ valores sobre la variante HAQ de STING se pueden encontrar en la Tabla 2a. Los datos mostrados a continuación se obtuvieron ya sea de líneas celulares parentales THP1-Blue™ ISG (que expresan endógenamente HAQ) o de líneas celulares THP1-Blue™ ISG genéticamente modificadas en las que primero se ha inactivado STING (en inglés, "knock out") y se ha reintroducido la isoforma de STING específica de HAQ, tal como se ha indicado anteriormente.

Tabla 2a:

Ejemplo	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 5	n.º 6
EC ₅₀ [µM]	0,7	0,6	3,0	1,1	1,4	3,1

Ejemplo	n.º 7	n.º 8	n.º 9	n.º 10	n.º 11	n.º 12
EC ₅₀ [µM]	0,8	1,2	1,0	2,1	3,2	1,9

Ejemplo	n.º 14	n.º 15	n.º 17	n.º 18	n.º 19	n.º 20
EC ₅₀ [µM]	6,9	1,0	6,8	0,7	6,5	2,2

Ejemplo	n.º 21	n.º 22	n.º 24	n.º 25	n.º 26	n.º 27
EC ₅₀ [µM]	4,7	0,7	2,7	0,2	0,9	5,2

Ejemplo	n.º 28	n.º 29	n.º 30	n.º 31	n.º 45	n.º 51
EC ₅₀ [µM]	0,08	0,8	6,1	5,4	1,9	0,3

Ejemplo	n.º 52	n.º 53	n.º 54	n.º 55	n.º 56	n.º 57
EC ₅₀ [µM]	1,9	1,7	2,1	2,3	3,0	0,7

Ejemplo	n.º 58	n.º 59	n.º 60	n.º 61	n.º 62	n.º 63
EC ₅₀ [µM]	6,8	0,2	6,6	3,0	3,1	4,9

Ejemplo	n.º 64	n.º 65	n.º 66	n.º 67	n.º 68	n.º 69
EC ₅₀ [µM]	0,7	0,2	1,6	2,2	1,6	1,4

Ejemplo	n.º 70	n.º 71	n.º 72	n.º 73	n.º 74	n.º 75
EC ₅₀ [µM]	16,1	0,6	1,8	4,4	4,3	0,1

ES 3 019 235 T3

Los datos de EC₅₀ valores sobre la variante STING H232R se pueden encontrar en la tabla 2b:

Ejemplo	n.º 1	n.º 2	n.º 5	n.º 7	n.º 9	n.º 10
EC ₅₀ [µM]	0,2	0,09	0,5	0,2	0,1	0,4

Ejemplo	n.º 12	n.º 15	n.º 17	n.º 18	n.º 22	n.º 24
EC ₅₀ [µM]	0,4	0,2	2,1	0,2	0,1	2,0

Ejemplo	n.º 26	n.º 29	n.º 51	n.º 53	n.º 54	n.º 55
EC ₅₀ [µM]	0,2	0,2	0,05	0,7	0,3	0,8

Ejemplo	n.º 56	n.º 57	n.º 59	n.º 61	n.º 64	n.º 65
EC ₅₀ [µM]	0,4	0,2	0,1	2,9	0,2	0,1

Ejemplo	n.º 66	n.º 67	n.º 68	n.º 69	n.º 72	n.º 75
EC ₅₀ [µM]	0,3	0,7	0,7	0,3	0,6	0,03

Los datos de los valores de EC₅₀ sobre la variante STING R232H se pueden encontrar en la tabla 2c:

Ejemplo	n.º 1	n.º 2	n.º 5	n.º 7	n.º 9	n.º 10
EC ₅₀ [µM]	0,2	0,05	1,0	0,2	0,2	0,5

Ejemplo	n.º 12	n.º 15	n.º 17	n.º 18	n.º 22	n.º 24
EC ₅₀ [µM]	0,6	0,2	2,0	0,2	0,2	2,3

Ejemplo	n.º 26	n.º 29	n.º 51	n.º 53	n.º 55	n.º 56
EC ₅₀ [µM]	0,2	0,6	0,05	0,7	0,7	0,8

Ejemplo	n.º 57	n.º 59	n.º 61	n.º 64	n.º 65	n.º 66
EC ₅₀ [µM]	0,2	0,1	2,9	0,6	0,1	0,2

Ejemplo	n.º 67	n.º 68	n.º 69	n.º 72	n.º 75
EC ₅₀ [µM]	0,8	0,7	0,3	0,3	0,05

Los datos de los valores EC₅₀ en la variante STING R293Q se pueden encontrar en la tabla 2d:

Ejemplo	n.º 1	n.º 2	n.º 5	n.º 7	n.º 9	n.º 10
EC ₅₀ [µM]	0,4	0,4	1,2	0,7	0,6	2,1

Ejemplo	n.º 12	n.º 15	n.º 17	n.º 18	n.º 22	n.º 24
EC ₅₀ [µM]	2,1	0,7	6,1	0,7	0,7	2,2

Ejemplo	n.º 26	n.º 29	n.º 51	n.º 53	n.º 55	n.º 56
EC ₅₀ [µM]	0,6	0,6	0,3	1,6	1,7	2,2

Ejemplo	n.º 57	n.º 59	n.º 61	n.º 64	n.º 65	n.º 66
EC ₅₀ [µM]	0,6	0,2	2,2	0,5	0,1	0,7

Ejemplo	n.º 67	n.º 68	n.º 69	n.º 72	n.º 75
EC ₅₀ [µM]	2,1	0,8	0,7	0,7	0,1

Los datos de ₅₀ valores de EC en la variante STING se pueden encontrar en la tabla 2e:

Ejemplo	n.º 1	n.º 2	n.º 7	n.º 9	n.º 10	n.º 12
EC ₅₀ [µM]	0,2	0,2	0,6	0,7	2,2	1,5

Ejemplo	n.º 15	n.º 17	n.º 18	n.º 22	n.º 26	n.º 29
EC ₅₀ [µM]	0,7	5,7	0,6	0,7	0,7	0,7

Ejemplo	n.º 51	n.º 53	n.º 54	n.º 55	n.º 56	n.º 57
EC ₅₀ [µM]	0,2	1,9	5,3	1,2	2,1	0,3

Ejemplo	n.º 59	n.º 61	n.º 65	n.º 66	n.º 67	n.º 68
EC ₅₀ [µM]	0,1	3,0	0,1	0,8	2,3	0,8

Ejemplo	n.º 69	n.º 72	n.º 75
EC ₅₀ [µM]	0,7	0,8	0,1

Mediciones de permeabilidad celular

Las células Caco-2 se obtuvieron del Instituto Leibniz DSMZ- Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (Braunschweig, Alemania) y se cultivaron en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contenía (concentraciones finales) FCS al 10 % (suero fetal bovino), NEAA al 1 % (aminoácidos no esenciales), glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Las células Caco-2 se sembraron en insertos Transwell de 24 pocillos (Corning, n.º 3379) para ensayos de permeabilidad bidireccional a una densidad de 160.000 células/cm² y se cultivaron durante 3 semanas, con un cambio de medio cada dos días.

Para los ensayos de permeabilidad bidireccional, las soluciones madre de DMSO 10 mM se diluyeron en un tampón de transporte (concentraciones finales: NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, NaHCO₃ 4,17 mM, Na₂HPO₄ 1,19 mM, NaH₂PO₄ 0,41 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazín-1-il]etanosulfónico 15 mM (HEPES), glucosa 20 mM, pH 7,4) que contiene albúmina sérica bovina al 0,25 % a una concentración final de 10 µM de los compuestos de ensayo y se añade al compartimiento apical o basal. Las células se incubaron con los compuestos durante un máximo de 2 horas. Se tomaron muestras del compartimiento opuesto en diferentes puntos temporales.

Las concentraciones de compuestos en los compartimientos se cuantificaron utilizando un sistema HPLC/MS/MS de alto rendimiento basado en RapidFire (cromatografía líquida de alta eficacia/espectrometría de masas; BioCius) que se personalizó para una plataforma totalmente automatizada y flexible, denominada RIAS. En esta configuración modificada, la muestra fue aspirada por una bomba de vacío en un bucle de muestra de 10 µl durante 250 ms y enjuagada por un cartucho C4 (volumen de lecho: 3,8 µl; BioCius) con la fase móvil acuosa (99,9 % agua, 0,09 % de ácido fórmico y 0,01 % de TFA; caudal: 1,5 ml/min). Antes del bioanálisis, a las muestras se añadió solución patrón interna y se diluyeron con acetonitrilo (ACN) para la precipitación de las proteínas. La medición se llevó a cabo en modo de monitorización de múltiples reacciones (MMR). La cuantificación se llevó a cabo utilizando calibración externa. Un etapa de extracción en fase sólida retuvo el analito durante 3.000 ms mientras se eliminaban los componentes de la matriz interferente (p. ej., componentes de tampón). Con un gradiente de etapa simple, el analito se eluyó en sentido inverso desde el cartucho durante 3.000 ms con la fase móvil orgánica (99,9 % de acetonitrilo/metanol [1:1, v:v], 0,09 % de ácido fórmico y 0,01 % de TFA) y se introdujo en el espectrómetro de masas a un caudal de 1,25 ml/min. Después, el cartucho se reequilibró con la fase móvil acuosa durante 500 ms (caudal: 1,5 ml/min). El software RapidFire y un software de control personalizado se obtuvieron de BioCius. QuickQuan 2.3, Xcalibur 2.0.7 y XDK 2.1.0.25 se utilizaron para operar el espectrómetro de masas TSQ Vantage (ThermoFisher, San José, CA) integrado en el sistema RapidFire. El software de procesamiento de datos espectrales de masas QuickCalc 7.1.9 fue adquirido de ThermoFisher. El software Master para el RIAS se programó internamente utilizando LabVIEW (versión 8.6.1; National Instruments, Austin, TX). El análisis de datos se llevó a cabo en AssayExplorer 3.2 (Symyx, Sunnyvale, CA), y los gráficos de correlación se visualizaron en Spotfire versión 2.2.0 (TIBCO, Palo Alto, CA).

Coefficientes de permeabilidad aparente en la dirección apical a basal (P_{app,AB}) y en la dirección basal a apical (P_{app,BA}) y las relaciones de flujo de salida se calcularon de la siguiente manera:

$$P_{app,AB} = Q_{AB} / (C_0 \cdot s \cdot t)$$

$$P_{app,BA} = Q_{BA} / (C_0 \cdot s \cdot t)$$

$$\text{Relación de flujo de salida} = P_{app,BA} / P_{app,AB}$$

en donde "Q" es la cantidad de compuesto recuperada en el compartimiento receptor después del tiempo de incubación "t", "C₀" es la concentración inicial del compuesto proporcionada al compartimiento donante, y "s" es la superficie de los insertos Transwell. Como controles de calidad, se incluyó un sustrato de P-gp de referencia (apafant) y un compuesto de baja permeabilidad (referencia interna de BI, P_{app} ~ 3 · 10⁻⁷ cm/s, sin flujo de salida) en cada placa de ensayo. Además, los valores de resistencia eléctrica transepitelial (RETE) se miden para cada placa antes del ensayo de permeabilidad, y se determinó la recuperación total en los compartimientos donante y receptor para cada compuesto. Los resultados se pueden observar en las Tablas 3a y 3b.

Tabla 3a: Medidas de permeabilidad celular - P_{app,AB}:

Ejemplo	n.º 2	n.º 6	n.º 7	n.º 9	n.º 10	n.º 11
Caco A→B [10 ⁻⁶ cm/s]	20	39	28	23	26	27

Ejemplo	n.º 12	n.º 14	n.º 15	n.º 17	n.º 18	n.º 21
Caco A→B [10^{-6} cm/s]	11	39	26	26	36	23

Ejemplo	n.º 22	n.º 27	n.º 30	n.º 53	n.º 54	n.º 55
Caco A→B [10^{-6} cm/s]	10	32	14	50	38	21

Ejemplo	n.º 56	n.º 57	n.º 59	n.º 62	n.º 63	n.º 60
Caco A→B [10^{-6} cm/s]	21	15	11	11	19	19

Ejemplo	n.º 61	n.º 67	n.º 68	n.º 69	n.º 70	n.º 75
Caco A→B [10^{-6} cm/s]	10	16	16	14	18	9

5 Mediciones de permeabilidad celular - Relación de flujo de salida:

Ejemplo	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 6	n.º 7	n.º 9
Relación de flujo de salida	0,4	0,6	0,6	0,4	0,6	0,3

Ejemplo	n.º 11	n.º 12	n.º 14	n.º 15	n.º 17	n.º 18
Relación de flujo de salida	0,3	0,4	0,3	0,5	0,3	0,3

Ejemplo	n.º 20	n.º 21	n.º 22	n.º 27	n.º 30	n.º 31
Relación de flujo de salida	0,8	0,3	1,6	0,5	0,9	0,6

Ejemplo	n.º 52	n.º 53	n.º 54	n.º 55	n.º 56	n.º 57
Relación de flujo de salida	0,4	0,2	0,8	1,0	0,6	1,2

Ejemplo	n.º 59	n.º 60	n.º 61	n.º 62	n.º 63	n.º 67
Relación de flujo de salida	2,5	0,9	1,1	1,2	0,6	1,2

Ejemplo	n.º 68	n.º 69	n.º 70	n.º 73	n.º 75
Relación de flujo de salida	1,0	1	1,2	0,5	4,8

Mediciones de solubilidad

Las solubilidades acuosas se determinaron a partir de soluciones madre 10 mM de los compuestos en DMSO diluidas a una concentración final de 250 μ M con un tampón acuoso de McIlvaine a pH 6,8, o con acetonitrilo/agua (1:1) como referencia. Las muestras se sometieron a agitación durante 24 h a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos (Whatman Uniplate® 96 pocillos, 750 μ l, polipropileno, fondo redondo). A continuación, la placa se centrifugó a 3.000 rpm durante 2 minutos. Se transfirieron 250 μ l de cada muestra a una placa de filtración Millipore MultiScreenHTS con una membrana de policarbonato, tamaño de poro de 0,45 μ m. Los filtrados se recogieron mediante centrifugación a 3.000 rpm durante 2 minutos. Las concentraciones disueltas se determinaron mediante UPLC/UV (cromatografía líquida de rendimiento ultraalto/ultravioleta) en un sistema Waters ACQUITY UPLC® SQD equipado con una columna Waters ACQUITY UPLC® BEH 2.1x50 mm C18, tamaño de partícula de 1,7 μ m, utilizando un gradiente corto con agua/ácido fórmico al 0,1 % como solvente A y acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 % como solvente B (5 % a 95 % de B con un tiempo de ciclo total de 1,7 minutos). Se midieron señales de compuestos con una matriz de detectores de UV de fotodiodos operado a 254 nm. Las solubilidades se determinaron con una calibración de un punto mediante comparación de las superficies de los picos respecto al patrón de referencia utilizando el software Waters Empower. Los resultados se pueden encontrar en la Tabla 4.

Tabla 4: Solubilidad en HTS a pH 6,8

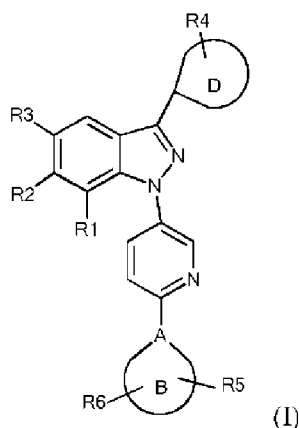
Ejemplo	n.º 19	n.º 26	n.º 28	n.º 29	n.º 30
Solubilidad [μ g/ml]	51	60	87	63	42

Ejemplo	n.º 57	n.º 58	n.º 59	n.º 62	n.º 63
Solubilidad [μ g/ml]	80	84	66	49	75

Ejemplo	n.º 67	n.º 69	n.º 70	n.º 71
Solubilidad [μ g/ml]	82	70	74	67

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

A es N o C,

B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 elementos que contiene 1 o 2 átomos de N,

un heterociclilo bicíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N,

un heterociclilo bicíclico de 7 a 11 elementos que contiene 2 átomos de N,

un heterociclilo bicíclico de 7 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de O,

un heterociclilo monocíclico de 6 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O y S,

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 3 heteroátomos, 2 de los cuales son N y el otro es O

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 1 átomo de N y 1 átomo de S,

un heterociclilo bicíclico de 10 elementos que contiene 3 átomos de N, 2 de los cuales se sustituyen con alquilo C₁₋₆,

fenilo, y

un heterociclilo bicíclico de 9 elementos que contiene 3 átomos de N,

D es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:

un heteroarilo bicíclico de 9 elementos que contiene 2 átomos de N,

un heteroarilo bicíclico de 10 elementos que contiene 1 átomo de N, y

benzodioxol,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -CF₃, alquino C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ y halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆-OH, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y -pirazoli-alquilo C₁₋₆,

R³ es -H o alquilo C₁₋₆,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₃, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₃ y N(alquilo C₁₋₃)₂,

R⁵ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -S(O₂)-alquilo C₁₋₆, -NH-S(O₂)-alquilo C₁₋₆, =O, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NR^{5.1}R^{5.2}, alquilén C₁₋₆-C(O)OH, -S(O₂)-NH₂, -pirrolidín-2-ona-1-ilo, -tetrazolilo y un heteroarilo de 5 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, sustituido con R^{5.3},

R^{5.1} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

R^{5.2} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-R^{5.3},

R^{5.3} se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆ y un heteroarilo de 6 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N y O,

R⁶ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, =O y -C(O)OH, o una sal de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

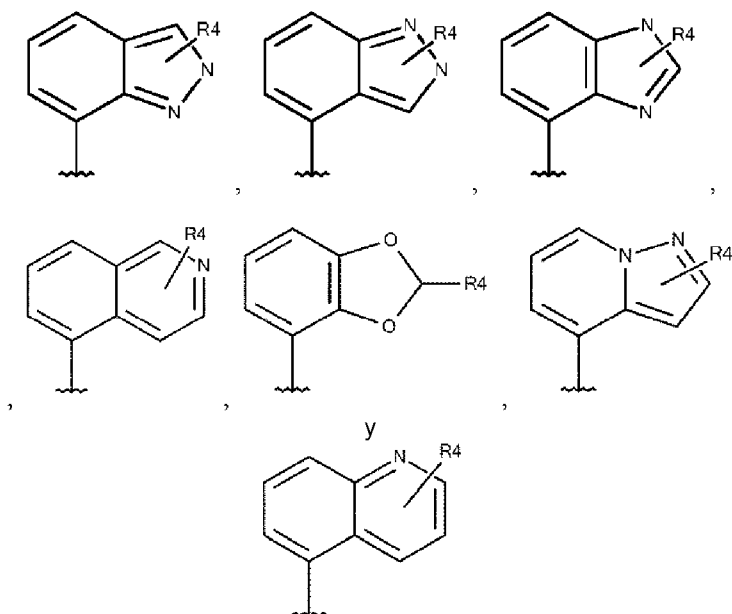
R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₆ y halógeno,

R⁴ es -H o alquilo C₁₋₃,

o una sal de los mismos.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que:

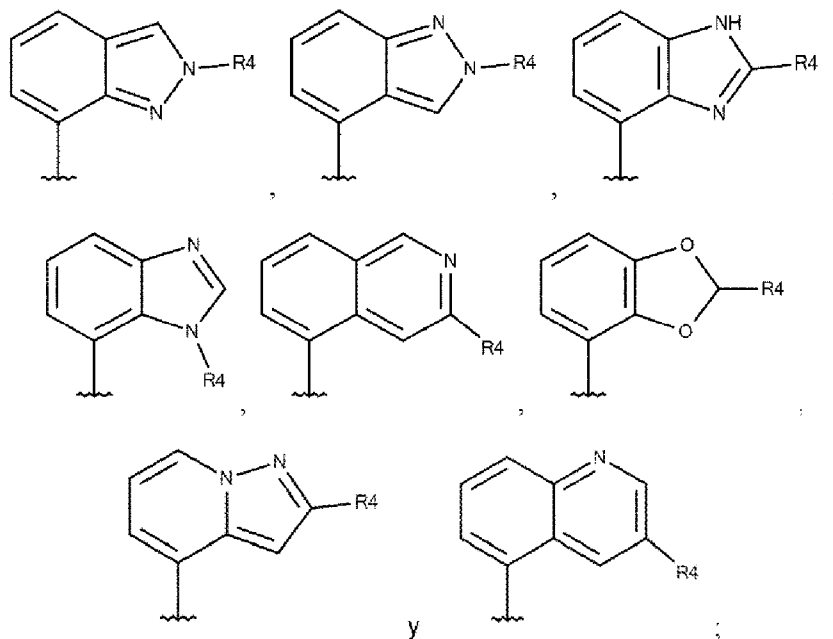
D se selecciona del grupo que consiste en:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -C₁₋₆-alquilo, -CF₃, -O-C₁₋₆-alquilo, -Br y -Cl,
R² es -H,
R³ es -H,
o una sal de los mismos.

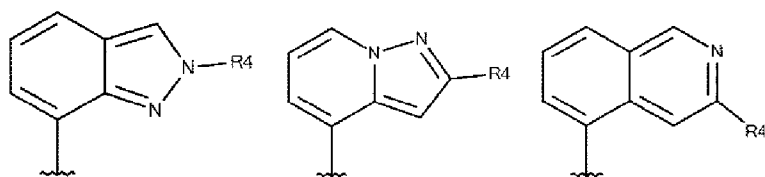
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

D se selecciona del grupo que consiste en:

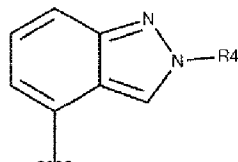


o una sal de los mismos.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde D se selecciona entre el grupo que consiste en



y



o una sal de los mismos.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

R^5 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C_{1-6} , $-S(O_2)$ -alquilo C_{1-6} , $=O$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-NR^{5.1}R^{5.2}$ y un heteroarilo de 5 elementos con 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O, sustituido con $R^{5.3}$,

$R^{5.1}$ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} y alquilén C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ,

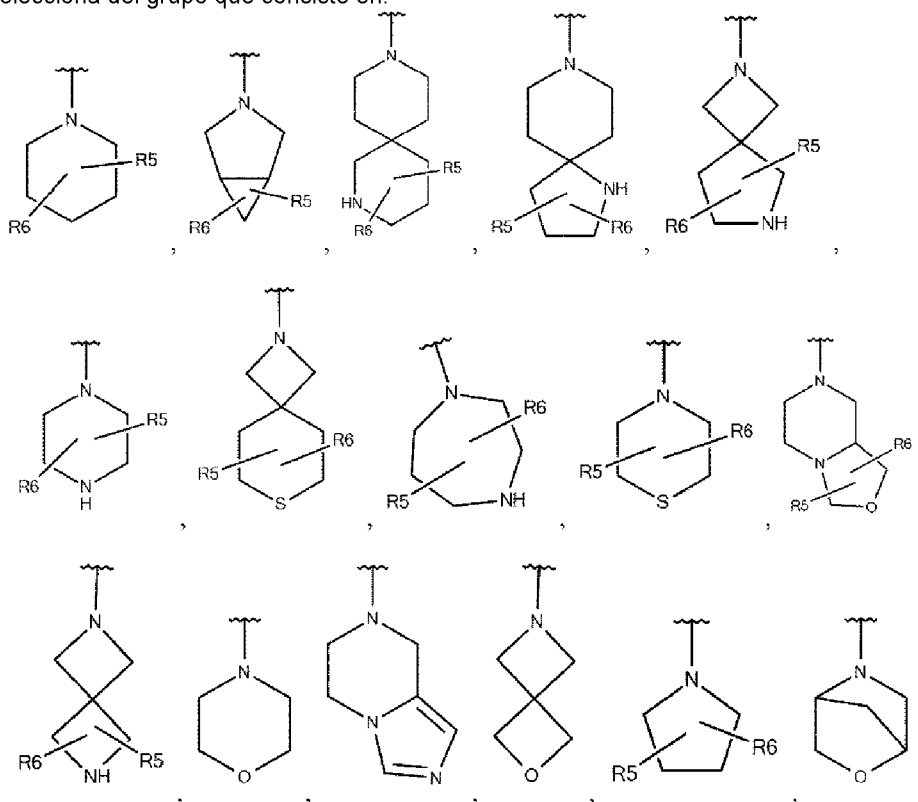
$R^{5.2}$ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilén C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} y alquilén C_{1-6} - $R^{5.3}$,

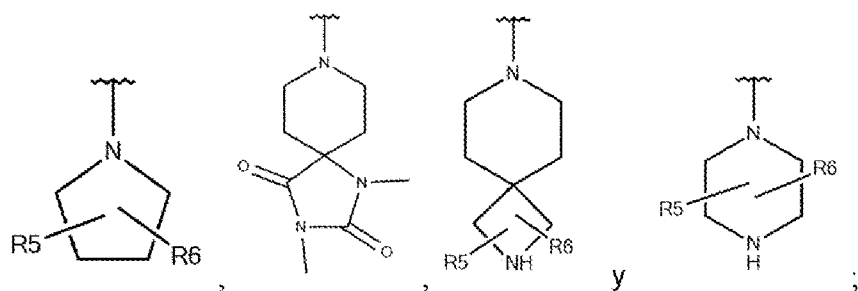
$R^{5.3}$ es -H o alquilo C_{1-6} ,

o una sal de los mismos.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

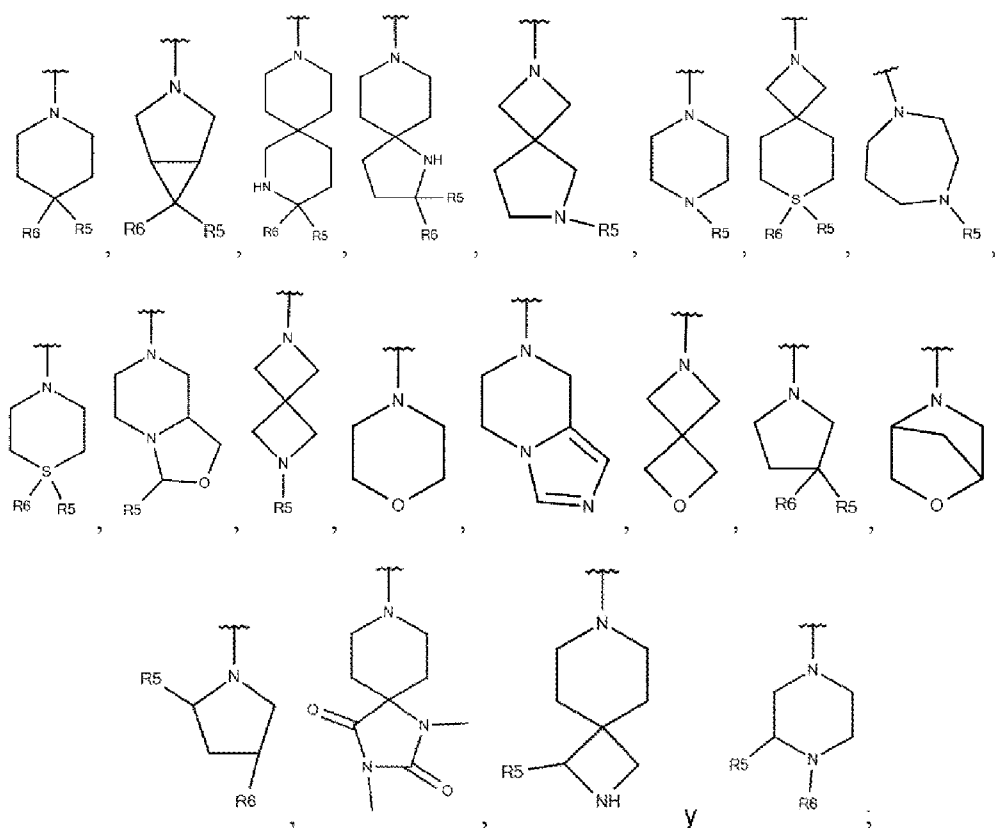
B se selecciona del grupo que consiste en:





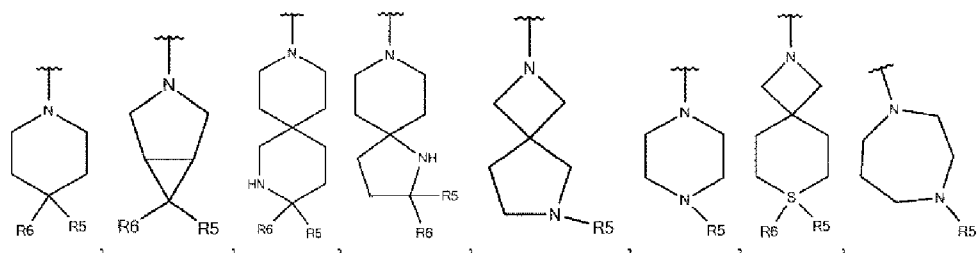
o una sal de los mismos.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que B se selecciona entre el grupo que consiste en

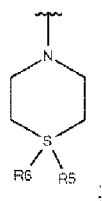


o una sal de los mismos.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que B se selecciona entre el grupo que consiste en

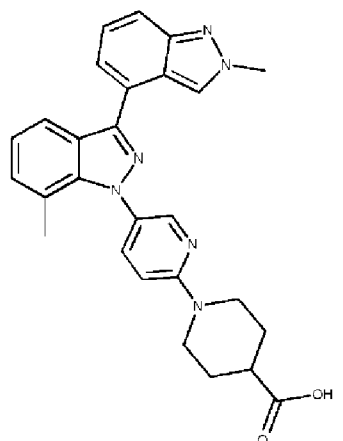
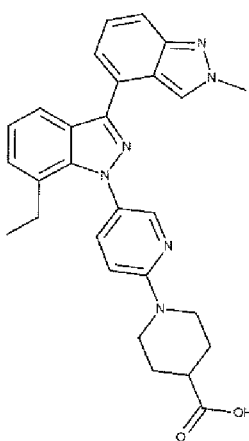
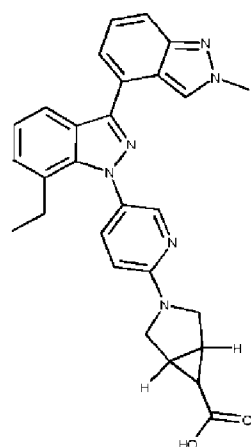
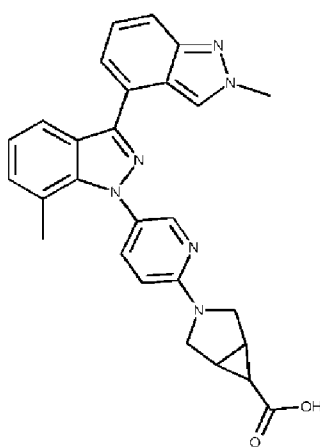
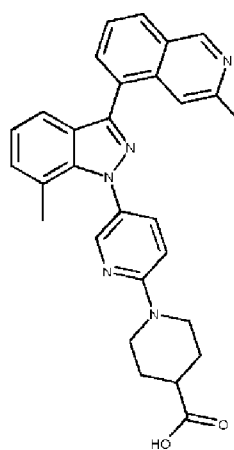
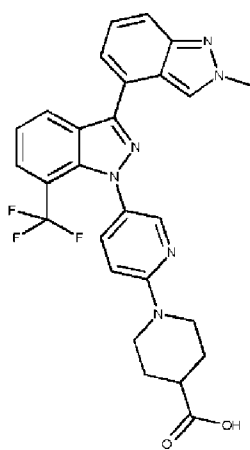


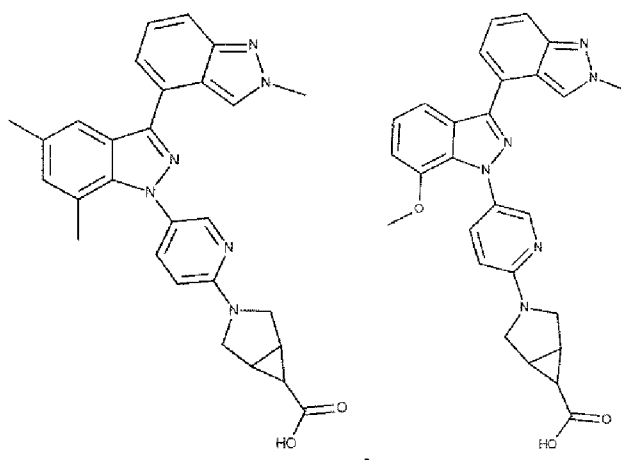
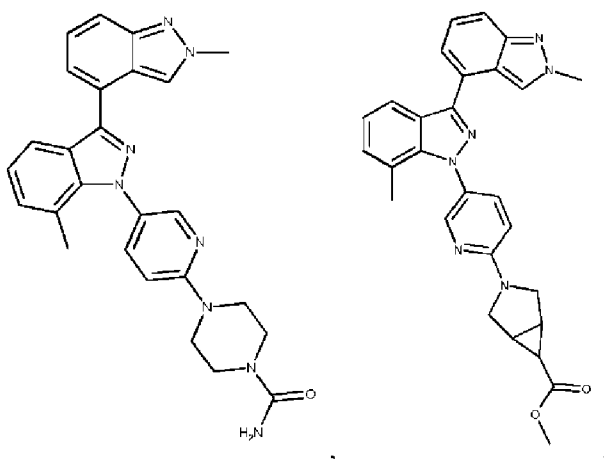
y



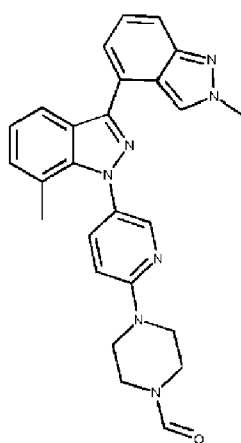
o una sal de los mismos.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado del grupo que consiste en





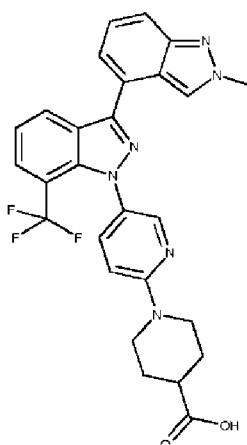
y



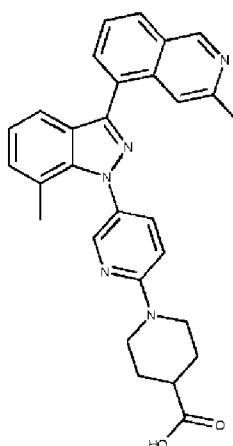
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en su forma libre de sal.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización como un medicamento.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunes, enfermedades infecciosas y cáncer, o para la utilización como adyuvante de vacunas.

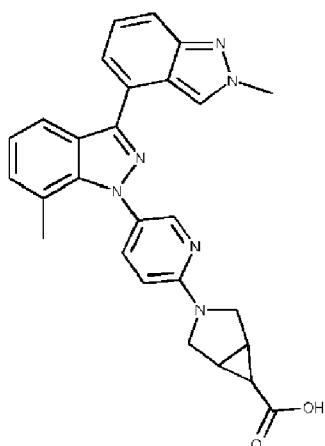
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer, en el que el compuesto se administra tras radioterapia.
15. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
16. Combinación de medicamentos que comprende, además de uno o más compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como sustancias activas adicionales, una sustancia seleccionada del grupo que consiste en sustancias citostáticas, sustancias citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides, virus, inductores de muerte celular inmunogénica, agentes dirigidos contra el cáncer, agentes inmunomoduladores, anticuerpos y nanocuerpos.
17. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
18. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:

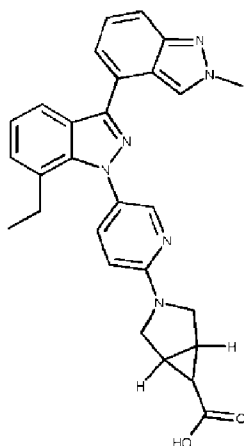


- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
19. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



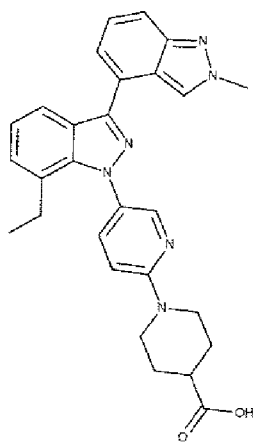
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



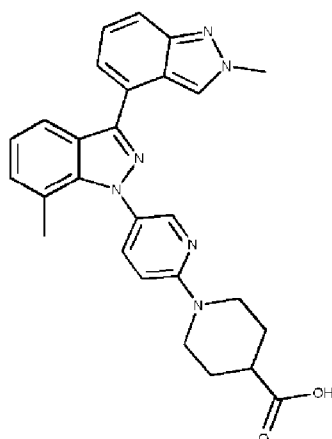
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



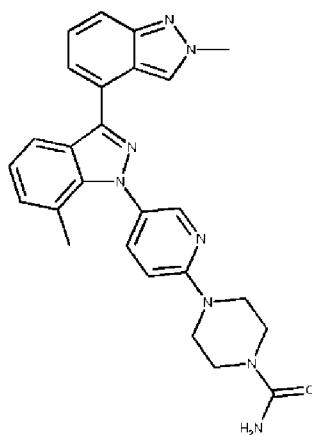
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



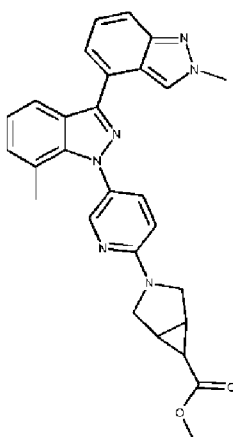
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

23. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



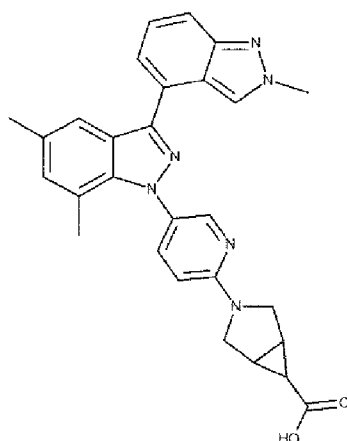
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



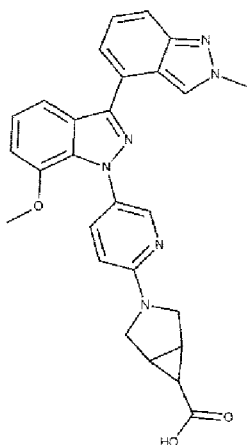
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



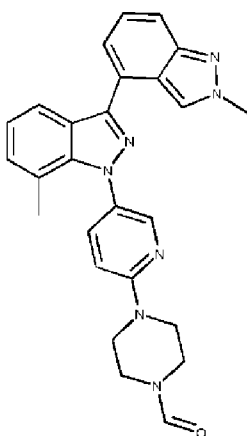
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

26. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



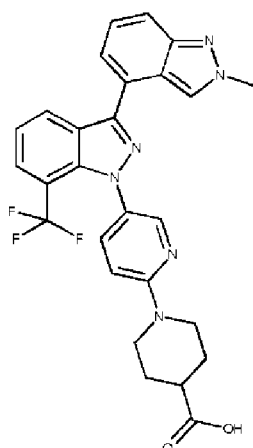
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

27. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:

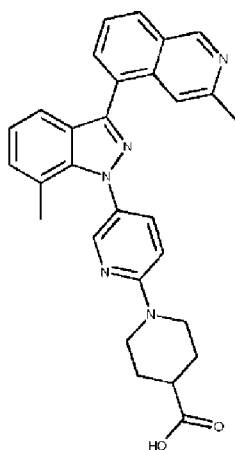


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

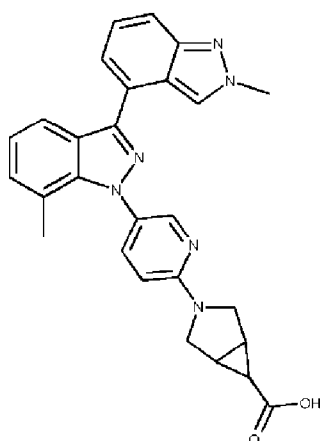
28. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



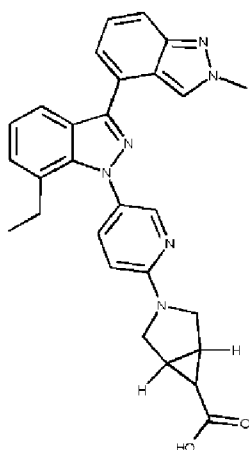
29. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



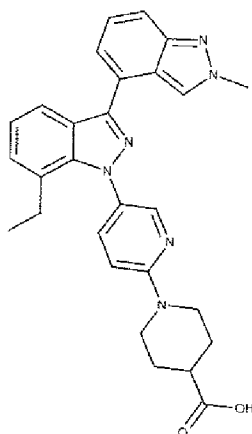
30. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



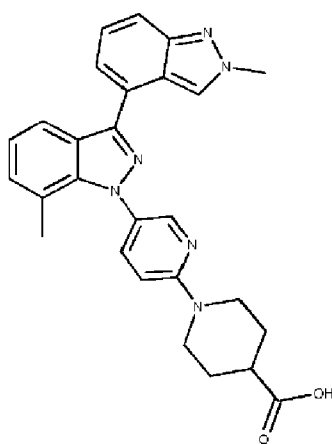
31. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



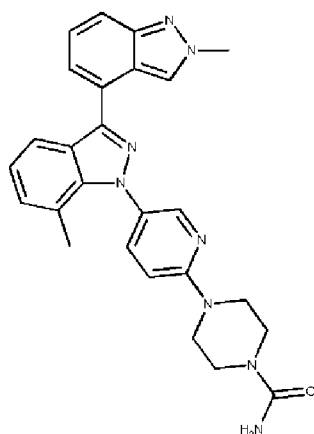
32. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



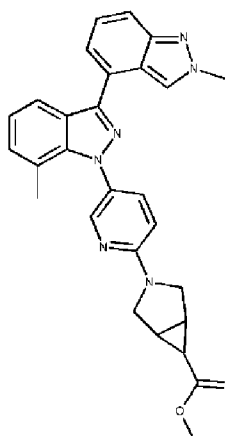
33. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



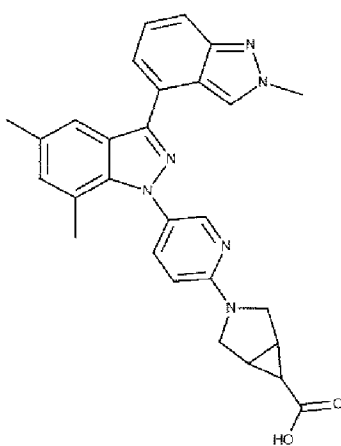
34. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



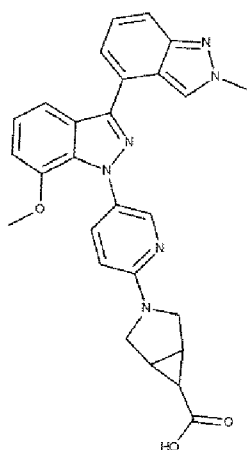
35. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



36. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



37. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:



38. Compuesto según la reivindicación 10 que presenta la siguiente estructura:

