

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 954 453**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/505** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 405/10** (2006.01)  
**C07D 239/42** (2006.01)  
**C07D 239/70** (2006.01)  
**C07D 251/16** (2006.01)  
**C07D 251/22** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2015 PCT/US2015/035735**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15192119**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2015 E 15806816 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3154547**

---

(54) Título: **Compuestos de pirimidina y métodos que utilizan los mismos**

(30) Prioridad:

**13.06.2014 US 201462012152 P**

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

**22.11.2023**

(73) Titular/es:

**YUMA THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**  
**1770 Massachusetts Avenue Suite 170**  
**Cambridge, MA 02140, US y**  
**THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.**  
**(50.0%)**

(72) Inventor/es:

**CUNY, GREGORY, D.;**  
**GLICKSMAN, MARCIE, A.;**  
**HODGETTS, KEVIN, J.;**  
**MATHIEU, STEVEN, L.;**  
**PERRELLA, YUKARI, Y.;**  
**DARMENCY, VINCENT y**  
**LUSIC, HRVOJE**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 954 453 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 de pirimidina y métodos que utilizan los mismos

- 5 [0001] Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo la Subvención No. STTR 1R41G042205-01 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

**Campo de la invención**

- 10 [0002] En general, la presente invención se refiere a inhibidores de molécula pequeña basados en pirimidina de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) y a composiciones farmacéuticas de los mismos. La invención se refiere además a inhibidores de molécula pequeña basados en pirimidina para uso en métodos de tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad neurodegenerativa.

15 **Antecedentes de la invención**

- [0003] Las proteínas Hsp90 están implicadas en la estabilización de las conformaciones de las proteínas, el mantenimiento de la función de muchas proteínas de señalización celular y la actividad de la ATPasa. La actividad de Hsp90 también es necesaria para el plegamiento, estabilización, activación y localización adecuados de las oncoproteínas implicadas en la progresión tumoral. El dominio de unión a ATP del extremo N es responsable de la actividad ATPasa de esta proteína: esta bolsa de unión a nucleótidos de adenina está altamente conservada entre todas las proteínas Hsp90, desde bacterias hasta mamíferos, pero no está presente en otras chaperonas.

- 25 [0004] La proteína Hsp90 se ha convertido en un objetivo importante en el tratamiento del cáncer, ya que muchas proteínas clientes de Hsp90 fueron identificadas como objetivos para terapias contra el cáncer. Las proteínas cliente de Hsp90 ejemplares que están asociadas con el cáncer incluyen HER2 (cáncer de mama), Raf-1/BRAF mutante (melanoma), EGFR mutante (cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma), c-Kit (GIST), c-Met. (gástrico, pulmonar, glioblastoma), HIF-1 $\alpha$  (cáncer renal), Zap70 (leucemia linfocítica crónica), Bcr-Abl (leucemia mielógena crónica), mBcr-Abl (leucemia mielógena crónica), Flt-3 (leucemia mieloide aguda), IGF-1 R/Akt (mieloma), NMP-ALK (linfoma) y Akt (cáncer de pulmón de células pequeñas). La sobreexpresión del cliente Hsp90 mutado o la amplificación de sus clientes, como HER2, conduce a una mayor dependencia de las células tumorales de la función chaperona de Hsp90. En consecuencia, Hsp90 proporciona un objetivo convincente para el tratamiento de diferentes clases de tumores.

- 35 [0005] Los niveles elevados de Hsp90 también se han relacionado con trastornos neurodegenerativos, incluidos el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington, y las tauopatías. Las tauopatías son enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por anomalías de la proteína tau, que luego resultan en la acumulación de proteína tau hiperfosforilada y agregada. Se ha propuesto que la tau hiperfosforilada en la enfermedad de Alzheimer es un proceso patogénico causado por la activación aberrante de quinasas, particularmente cdk5 y GSK  $\beta$ 3. Los estudios han demostrado que la Hsp90 estabiliza p35, un activador de cdk5, lo que conduce a una mayor fosforilación de tau. También 40 se ha demostrado que la inhibición de Hsp90 activa el factor de choque térmico 1 (HSF1), que a su vez aumenta la expresión de Hsp70. El aumento de la expresión de Hsp70 promueve la solubilidad de tau y la unión a los microtúbulos, inhibe la agregación del péptido A $\beta$  y mejora la degradación del péptido A $\beta$ .

- 45 [0006] Hsp90 también se ha convertido en un objetivo para el tratamiento de infecciones virales, fúngicas y bacterianas. Por ejemplo, se ha demostrado que un inhibidor de Hsp90 (geldanamicina) retrasa el crecimiento del virus de la influenza en cultivos celulares. Otros virus que dependen de procesos dependientes de Hsp90 incluyen los que pertenecen a las familias: Herpesviridae (p. ej., virus del herpes simple-1, virus del herpes simple-2, virus del herpes herpes-5, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi, virus de la varicela zoster o virus de Epstein-Barr), Polyomaviridae (p. ej., SV40), Poxviridae (p. ej., virus vaccinia), Reoviridae (p. ej., rotavirus), Birnaviridae (p. ej., virus de la enfermedad infecciosa de la bursitis), picornaviridae (p. ej., poliovirus, rinovirus o coxsackievirus), flaviviridae (p. ej., virus de la hepatitis C o virus del dengue), arenaviridae (p. ej., virus de la coriomeningitis linfocítica), Hepeviridae (p. ej., virus de la hepatitis E), Rhabdoviridae (p. ej., virus de la estomatitis vesicular), Paramoxyviridae (p. ej., virus de la parainfluenza humana 2, virus de la parainfluenza humana 3, SV5, SV41, virus del sarampión o virus Sendai), Bunyaviridae (p. ej., virus de La Crosse), Orthomoxyviridae (p. ej., virus de la influenza A), Filoviridae (p. ej., virus del Ébola), Retroviridae (p. ej., HTLV1 o VIH1) y 50 Hepadnaviridae (p. ej., virus de la hepatitis B). Los inhibidores de Hsp90 también se han utilizado *in vivo* para el tratamiento de enfermedades infecciosas fúngicas, por ejemplo, tratamiento de *Candida albicans*, *Aspergillus fumigados* o *Pneumocystis jiroveci*. Además, los inhibidores de Hsp90 también son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas, por ejemplo, micobacterias, ántrax o neumonía bacteriana.

- 60 [0007] El documento US 2010/0093696 A1 se refiere a compuestos de 2-aminopirimidina y sus sales farmacéuticamente aceptables, su síntesis y su uso como inhibidores de HSP-90.

- [0008] En vista de lo anterior, los inhibidores de Hsp90 representan terapias beneficiosas para el tratamiento de trastornos, por ejemplo, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades infecciosas.



en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar un grupo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; o en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar un grupo -N(R<sup>9</sup>)-CH=CH-.

5 3. El compuesto de la realización 2, en el que R<sup>13B</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o -C(O)-R<sup>13C</sup>, en el que R<sup>13C</sup> es amino opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido.

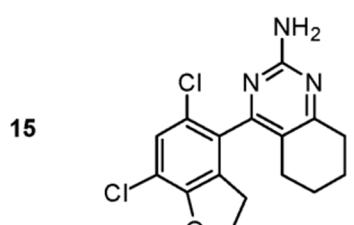
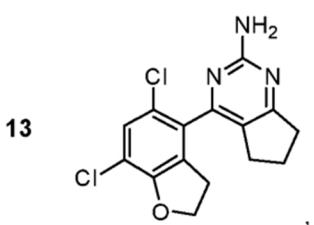
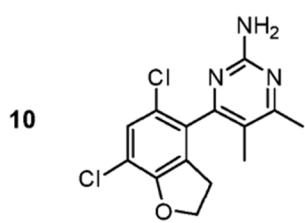
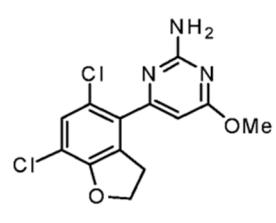
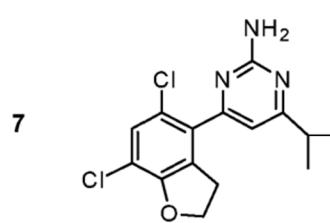
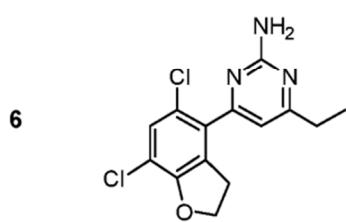
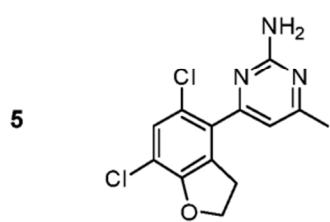
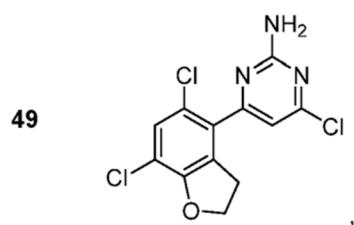
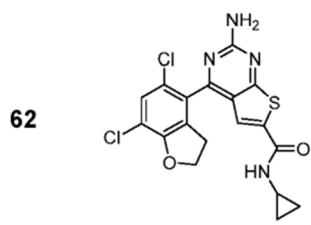
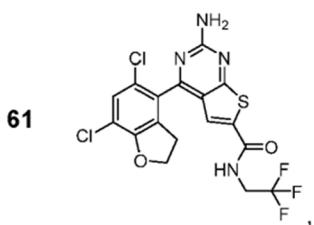
4. El compuesto de la realización 1, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo -Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-, en el que:

10 Y<sup>1</sup> es - (CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>)<sub>m</sub>-; y

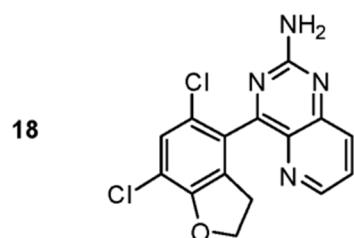
Y<sup>2</sup> es - (CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>)<sub>n</sub>-;

en donde cada R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido; m es 1.

15 5. Un compuesto seleccionado entre:

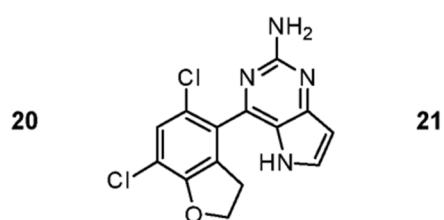


5

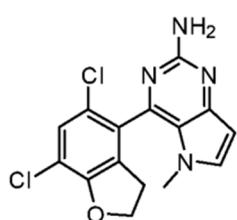


10

15

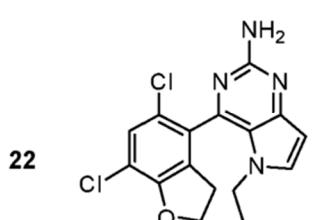


21

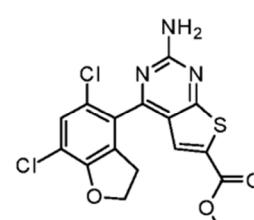


20

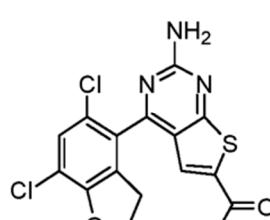
25



23

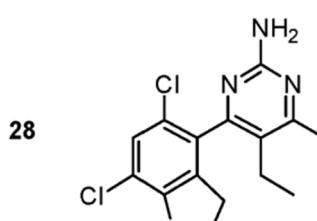


24

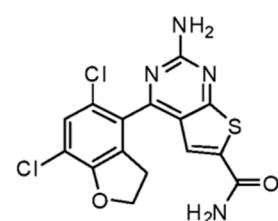


30

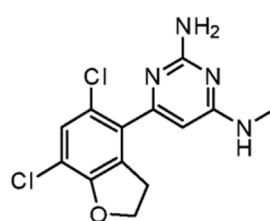
35



29

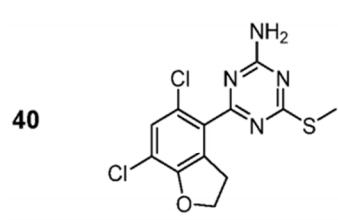


33

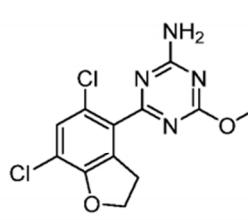


40

45

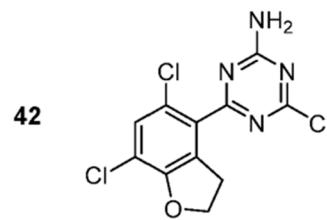


41

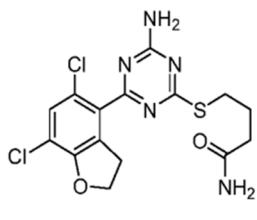


50

55

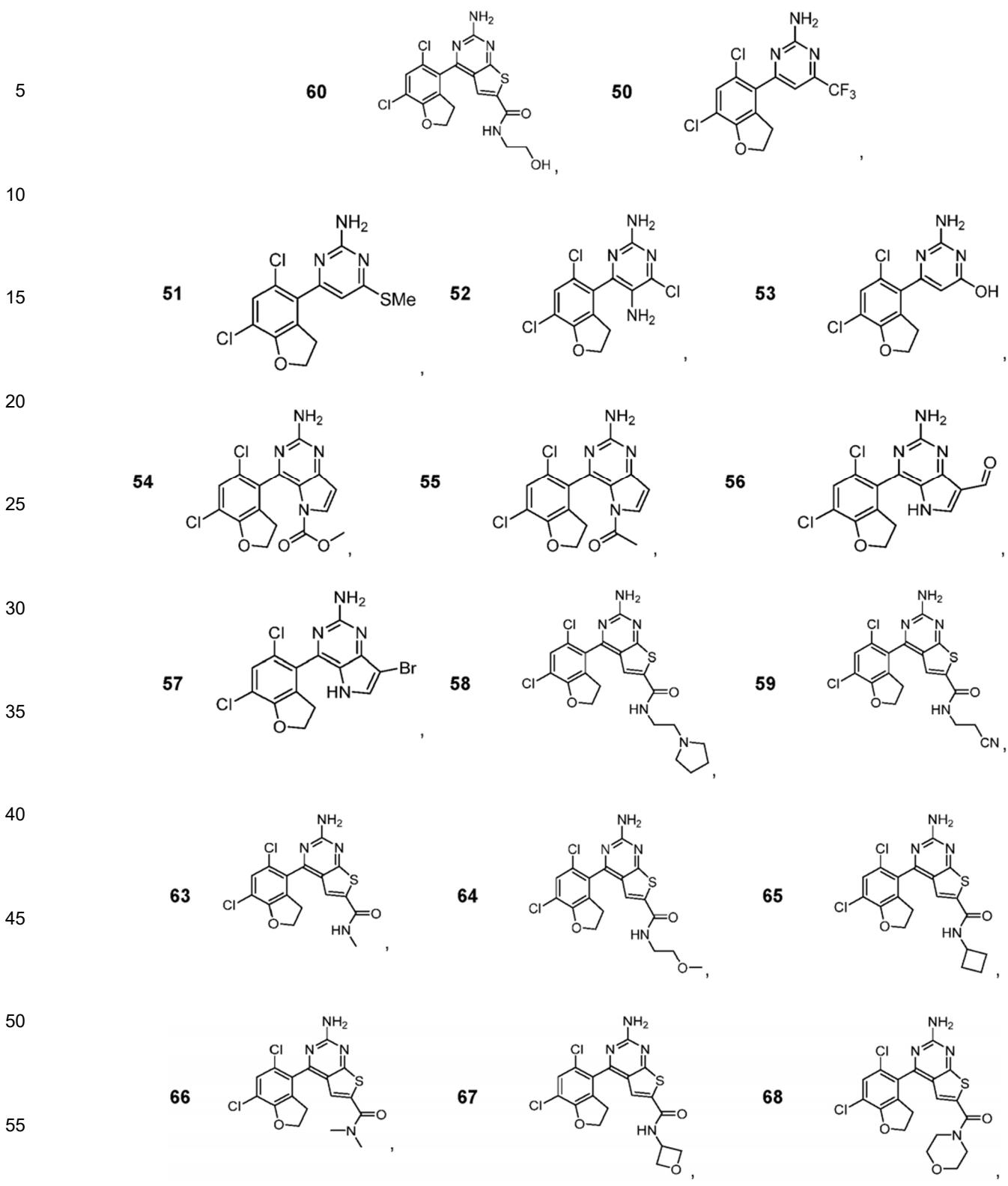


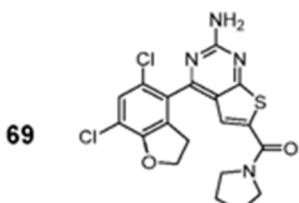
43



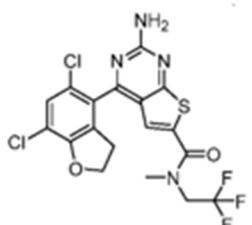
60

65

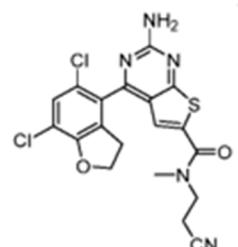




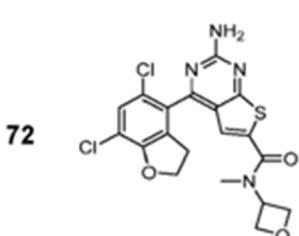
70



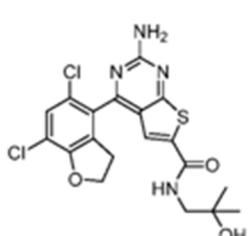
71



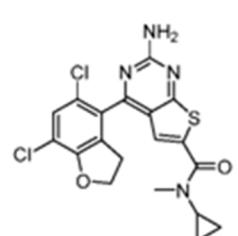
10



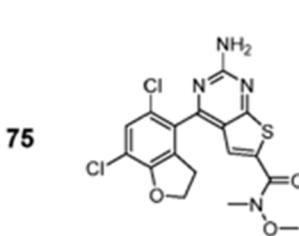
73



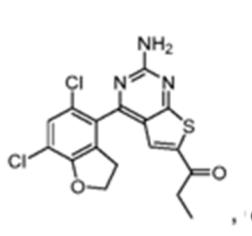
74



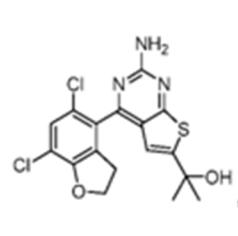
20



76



77



30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las formas de realización 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente en donde dicha composición se formula para administración por vía oral, sublingual, bucal, transdérmica, intradérmica, intramuscular, parenteral, intravenosa, intraarterial, intracraneal, subcutánea, intraorbitaria, intraventricular, intraespinal, intraperitoneal, intranasal, por inhalación y tópica.

40

7. El compuesto de una cualquiera de las formas de realización 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 6 para usar en un método para tratar un trastorno en un mamífero causado por la acción de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90).

45

8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica para uso según la realización 7, en el que dicho trastorno es un trastorno neurodegenerativo, preferiblemente, una tauopatía; o

50

en el que dicho trastorno es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática y demencia frontotemporal; o

55

en el que dicho trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer; o

en el que dicho trastorno es un trastorno proliferativo, preferiblemente un cáncer; o

en donde dicho trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmune, preferiblemente, en donde dicha enfermedad inflamatoria o autoinmune es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o asma; o donde dicho trastorno es una enfermedad cardiovascular, preferiblemente, donde dicha enfermedad cardiovascular es aterosclerosis; o en el que dicho trastorno es una alergia;

preferiblemente, en donde dicho mamífero es humano.

60

9. El compuesto de una cualquiera de las formas de realización 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 6 para usar en un método para tratar una enfermedad infecciosa en un mamífero.

65

10. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica para uso según la realización 9,

en donde dicha enfermedad infecciosa es una infección viral, preferiblemente, en donde dicha infección viral es una infección por un virus de una familia seleccionada del grupo formado por Herpesviridae, Polyomaviridae, Poxviridae, Reoviridae, Birnaviridae, Picornaviridae, Flaviviridae, Arenaviridae, Hepeviridae, Rhabdoviridae, Paramoxyviridae, Bunyaviridae, Orthomoxoviridae, Filoviridae, Retroviridae y Hepadnaviridae; o

5

en el que dicha enfermedad infecciosa es una infección por hongos; o  
en el que dicha enfermedad infecciosa es una infección bacteriana;  
preferiblemente, en donde dicho mamífero es humano.

10 11. El compuesto de una cualquiera de las formas de realización 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para inhibir Hsp90 en una célula.

12. Un kit que comprende:

15 (i) la composición farmacéutica de la realización 6; e  
(ii) instrucciones de uso de las composiciones farmacéuticas de (i) para tratar un trastorno en un mamífero causado por la acción de Hsp90.

20 [0010] En algunas formas de realización, cuando cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es cloro, R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es halógeno (por ejemplo, cloro), R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo saturado de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

25 [0011] En formas de realización particulares, cuando R<sup>3</sup> es H, y R<sup>4</sup> es halógeno (por ejemplo, cloro), R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo saturado de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0012] En algunas formas de realización, cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar un grupo según la fórmula (IIIa),



cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es cloro,

35 y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo saturado de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende un átomo de oxígeno y que comprende opcionalmente un heteroátomo más seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0013] En formas de realización particulares, cuando R<sup>6</sup> es metoxi, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

40

[0014] En algunas formas de realización de fórmula (Ib), R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, acilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido), o alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, y R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, acilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido), alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tioalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido.

45

[0015] En formas de realización adicionales de fórmula (Ib), R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo saturado de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

50

[0016] En otras formas de realización, cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende un nitrógeno, un sustituyente opcional en el anillo no es oxo. En ciertas formas de realización, cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende un azufre, un sustituyente opcional en el anillo no es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

55

[0017] En otras formas de realización más, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H. En formas de realización particulares, cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- . En formas de realización particulares, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende un nitrógeno. En algunas formas de realización, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar -N(R<sup>9</sup>)-CH=CH- (por ejemplo, R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, haloalquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, C<sub>1-3</sub> fluoroalquilo); alternativamente R<sup>9</sup> es H). En determinadas formas de realización, el átomo de N está proximal al C<sup>5</sup> de Fórmula (Ib). En formas de realización particulares, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido que comprende un

azufre. En otras formas de realización más, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar -C(R<sup>13A</sup>)=C(R<sup>13B</sup>)-S-, donde R<sup>13A</sup> es H y R<sup>13B</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido. En formas de realización particulares, el átomo de S está próximo a C<sup>6</sup> del compuesto de la invención. En algunas formas de realización, R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, R<sup>13B</sup> es -C(O)-R<sup>13C</sup>, donde R<sup>13C</sup> es alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>. En formas de realización específicas, R<sup>4</sup> es metilo, etilo o isopropilo. En determinadas formas de realización, R<sup>4</sup> es alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, R<sup>4</sup> es metoxi). En otras formas de realización, R<sup>4</sup> es tioalcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, R<sup>4</sup> es 4-amino-4-oxobutilo). En otras formas de realización más, R<sup>4</sup> es amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, R<sup>4</sup> es metilamino). En otras formas de realización más, R<sup>4</sup> es halógeno (por ejemplo, R<sup>4</sup> es cloro). En formas de realización particulares, R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo o etilo). En formas de realización adicionales, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar el grupo -C(R<sup>13A</sup>)=C(R<sup>13B</sup>)-S-, donde R<sup>13A</sup> es H y R<sup>13B</sup> es H o -C(O)-R<sup>13C</sup>, donde R<sup>13C</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido o heterociclico C<sub>2-9</sub> opcionalmente sustituido.

15 [0018] En formas de realización particulares, X<sup>1</sup> es -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)-, -C(R<sup>16</sup>)=, -N(R<sup>9</sup>)- o -N=.

19 [0019] En determinadas formas de realización, X<sup>1</sup> es -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)-. En formas de realización particulares, cada R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es H. En otras formas de realización, X<sup>1</sup> es -C(R<sup>16</sup>)=. En otras formas de realización más, R<sup>16</sup> es H. En otras formas de realización más, X<sup>1</sup> es -N(R<sup>9</sup>)-. En algunas formas de realización, R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo. En formas de realización particulares, X<sup>1</sup> es -N=.

20 En otras formas de realización más, X<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -C(H)=, =C(R<sup>20</sup>)-, o =C(H)-C(H)=. En otras formas de realización más, X<sup>2</sup> es -C(H)=. En algunas formas de realización, R<sup>9</sup> es H. En determinadas formas de realización, R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, R<sup>9</sup> es -C(O)-N(H)-Et). En formas de realización particulares, X<sup>2</sup> es =C(R<sup>20</sup>)-. En otras formas de realización, R<sup>20</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, X<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-.

25 , -S-, =C(H)- o -N(R<sup>9</sup>)-. En determinadas formas de realización, X<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-.

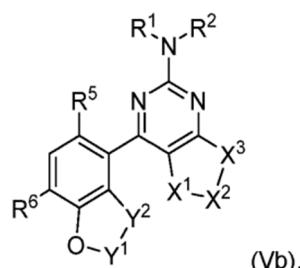
En formas de realización particulares, X<sup>3</sup> es =C(H)-. En otras formas de realización, X<sup>3</sup> es -N(R<sup>9</sup>)-.

[0020] En otras formas de realización más, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo -Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-, donde:

30 Y<sup>1</sup> es -(CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>)<sub>m</sub>-; e  
Y<sup>2</sup> es -(CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>)-; donde  
cada R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido; y  
m es 1.

35 [0021] En algunas formas de realización, cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

39 [0022] En formas de realización particulares de fórmula (Ib), un compuesto de la invención tiene una estructura según la fórmula (Vb):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
donde

55 X<sup>1</sup> es -S-, -O-, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)-, -C(R<sup>16</sup>)=, -N(R<sup>9</sup>)-, o -N=;  
X<sup>2</sup> es -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>n</sub>-, -S-, -O-, -N=, -C(R<sup>19</sup>)=, =N-, =C(R<sup>20</sup>)-, o =C(R<sup>21</sup>)-C(R<sup>22</sup>)=;  
X<sup>3</sup> es -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)-, -S-, -O-, -N(R<sup>9</sup>)-, =N-, o =C(R<sup>23</sup>)-;  
Y<sup>1</sup> es -(CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>)<sub>m</sub>;-  
Y<sup>2</sup> es -O-, -S-, -N(R<sup>10</sup>)-, -(CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>)-;  
cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido;  
cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, halógeno o CN;  
cada R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> es, independientemente, H u opcionalmente alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido;  
n es 1 o 2; y  
m es 1.

5

**[0023]** En algunas formas de realización, cuando  $-X^1 - X^2 - X^3-$  forma un grupo según la fórmula (IIIa),



cada  $R^5$  y  $R^6$  es cloro, e  
 $Y^1$  es  $-(CR^{26}R^{27})_m-$ , e  $Y^2$  es  $-O-, -S-, -N(R^{10})-, o-(CR^{26}R^{27})-$ .

10 **[0024]** En formas de realización particulares, cuando  $R^6$  es metoxi, cada  $R^1$  y  $R^2$  es H.

15 **[0025]** En algunas formas de realización,  $R^{10}$  es H, alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido, alquicicloalquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, alqueterociclico  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido o alcarilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido. En otras formas de realización,  $R^{10}$  es H, alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, alquicicloalquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, alquiterociclico  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido o alcarilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido.

20 **[0026]** En algunas formas de realización, cuando  $X^1$  es  $-N(R^9)-$ ,  $X^2$  es  $-C(R^{19})-$ ,  $X^3$  es  $=C(R^{23})-$ , y cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{23}$  es H,  $Y^1$  es  $-(CR^{26}R^{27})_m-$ , e  $Y^2$  es  $-(CR^{26}R^{27})-$ . En otras formas de realización, cuando  $X^1$  es  $-N(R^9)-$ ,  $X^2$  es  $-C(R^{19})-$ ,  $X^3$  es  $=C(R^{23})-$ , y cada uno de  $R^9$ ,  $R^{19}$  y  $R^{23}$  es H, cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es  $-CH_2-$ . En algunas formas de realización, cuando  $X^1$  es  $-N(R^9)-$ ,  $X^2$  es  $-C(R^{19})-$ ,  $X^3$  es  $=C(R^{23})-$ , y cada uno de  $R^{19}$  y  $R^{23}$  es H,  $Y^1$  es  $-(CR^{26}R^{27})_m-$ , y  $Y^2$  es  $-(CR^{26}R^{27})-$ . En formas de realización particulares, cuando  $X^1$  es  $-C(R^{16})-$ ,  $X^2$  es  $=C(R^{20})-$  y  $X^3$  es  $-S-$ ,  $R^{16}$  es H. En algunas formas de realización, cuando  $X^1$  es  $-C(R^{16})-$ ,  $X^2$  es  $=C(R^{20})-$ , y  $X^3$  es  $-S-$ ,  $Y^1$  es  $-(CR^{26}R^{27})_m-$ , y  $Y^2$  es  $-(CR^{26}R^{27})-$ . En ciertas formas de realización, cuando  $X^1$  es  $-C(R^{16})-$ ,  $X^2$  es  $=C(R^{20})-$  y  $X^3$  es  $-S-$ , cada uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es  $-CH_2-$ . En algunas formas de realización, cuando  $X^1$  es  $-C(R^{16})-$ ,  $X^2$  es  $=C(R^{20})-$  y  $X^3$  es  $-S-$ , cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es  $-Cl$ .

25 **[0027]** En formas de realización particulares,  $X^1$  es  $-(CR^{14}R^{15})-$ ,  $-C(R^{16})-$ , o  $-N(R^9)-$  (por ejemplo,  $-CH_2-$ ,  $-C(H)-$ ,  $-N-$ , o  $-N(R^9)-$  (por ejemplo,  $R^{17}$  es H o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido (por ejemplo,  $R^9$  es H,  $-Me$  o  $-Et$ ).

30 **[0028]** En algunas formas de realización,  $X^2$  es  $-(CH_2)_n-$ ,  $-C(H)-$ ,  $=C(R^{20})-$ , o  $=C(H)-C(H)-$ . En ciertas formas de realización,  $X^2 - C(H)-$ , o  $=C(R^{20})-$ , donde  $R^{20}$  es, por ejemplo, alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido.

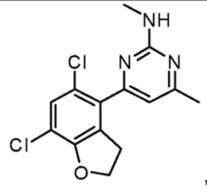
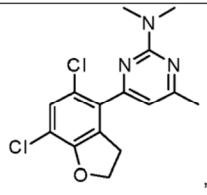
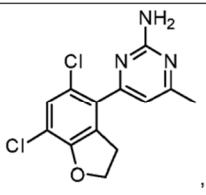
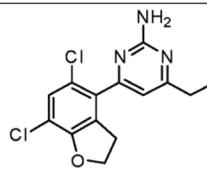
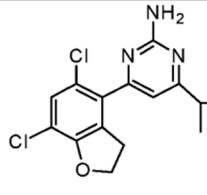
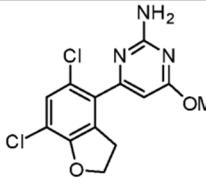
**[0029]** En determinadas formas de realización,  $X^3$  es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $=C(H)-$ .

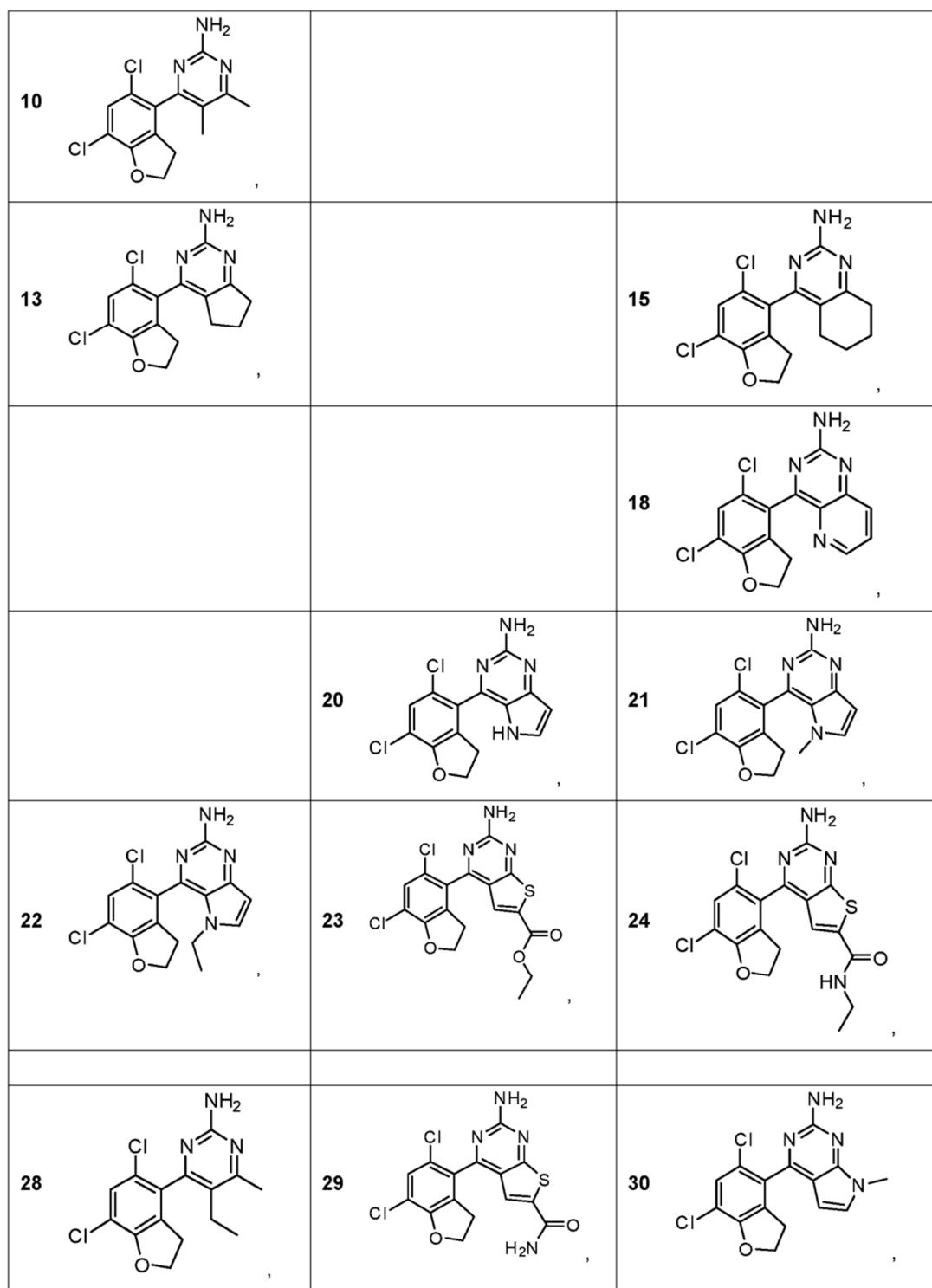
35 **[0030]** En algunas formas de realización, cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es, independientemente, halo o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, por ejemplo, cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es halo (por ejemplo, cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es  $-Cl$ ).

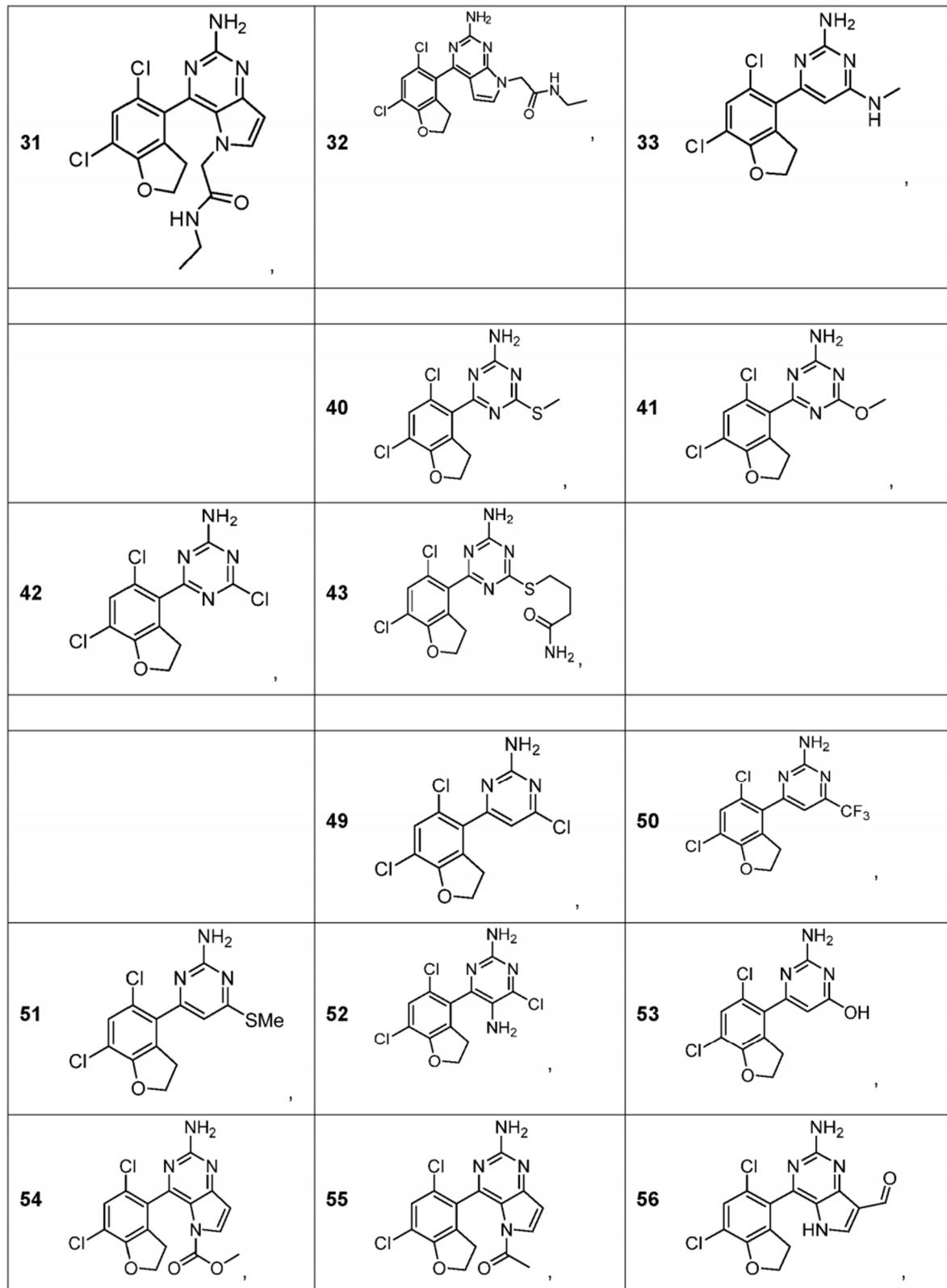
**[0031]** En algunas formas de realización,  $R^{26}$  es H. En otras formas de realización,  $R^{27}$  es H. En determinadas formas de realización,  $n$  es 1. En otras formas de realización,  $m$  es 1.

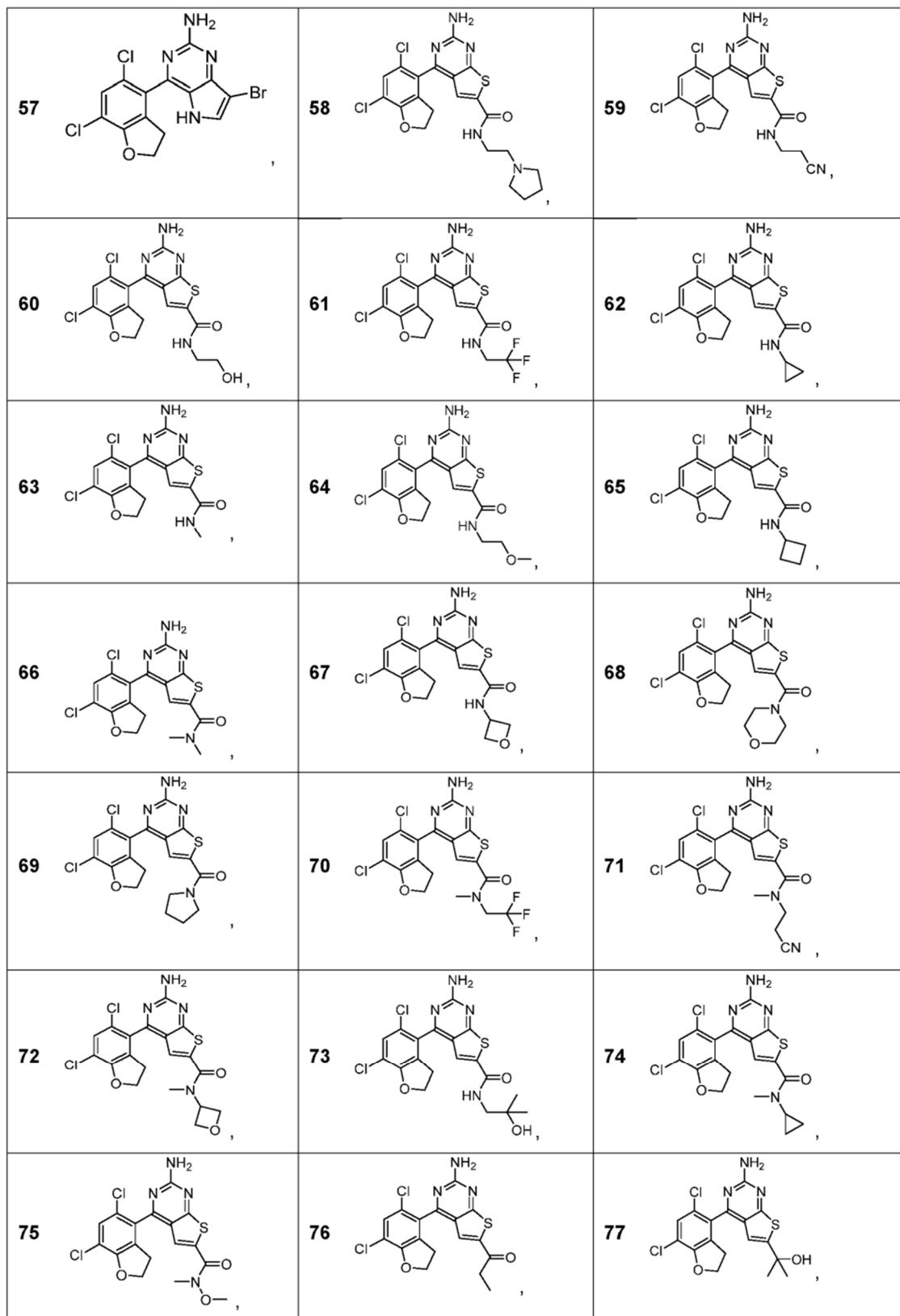
40 **[0032]** En determinadas formas de realización, un compuesto de la invención tiene la fórmula que se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1.

		 <b>3</b>
 <b>4</b>	 <b>5</b>	 <b>6</b>
 <b>7</b>	 <b>8</b>	

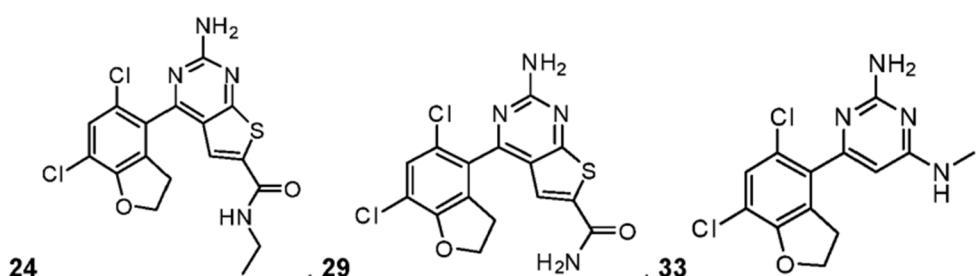
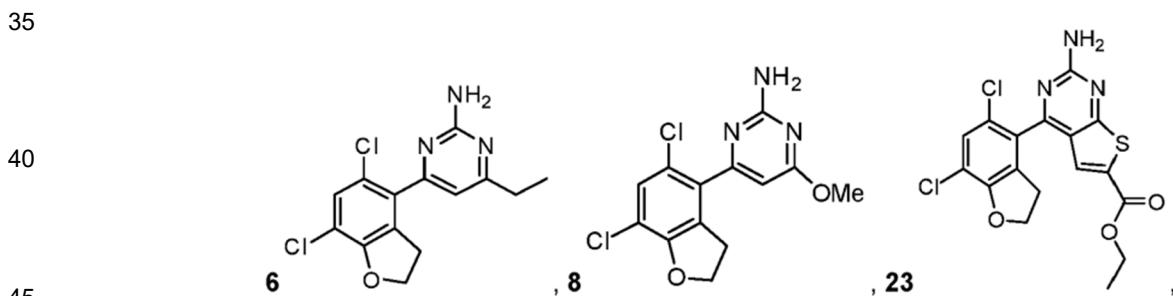
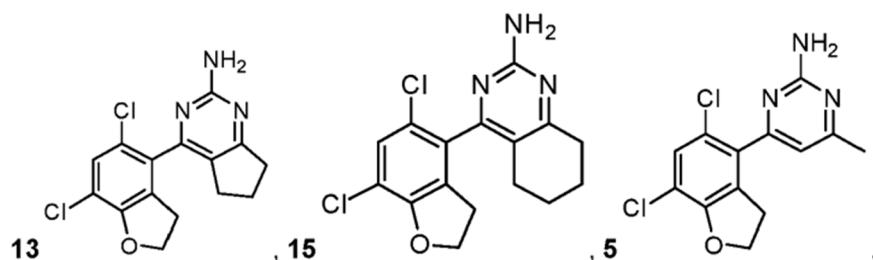
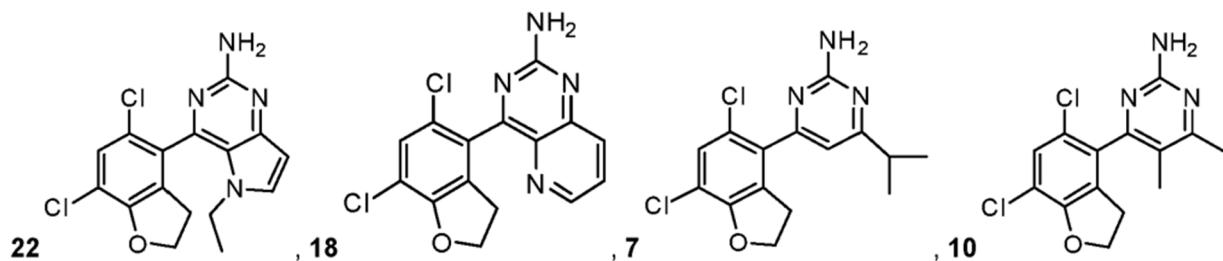
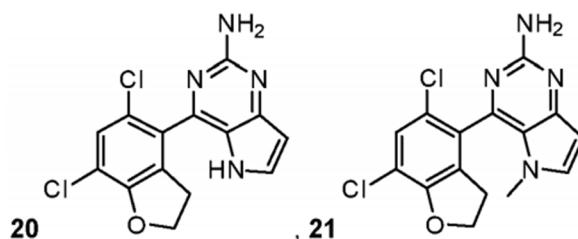


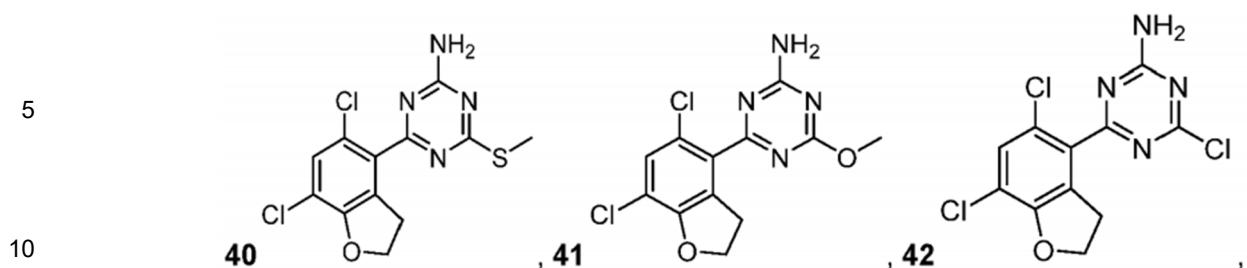




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0033] En formas de realización particulares, un compuesto de la invención tiene la fórmula:



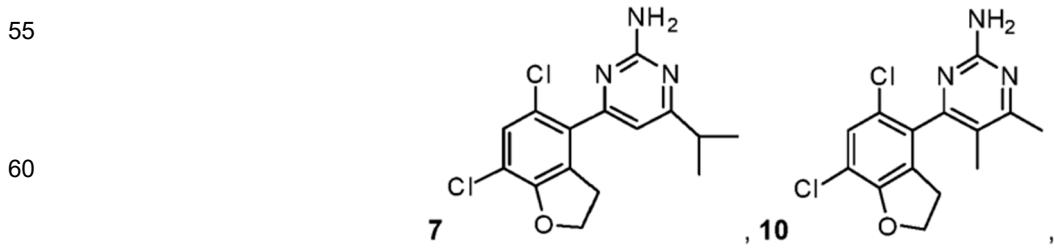
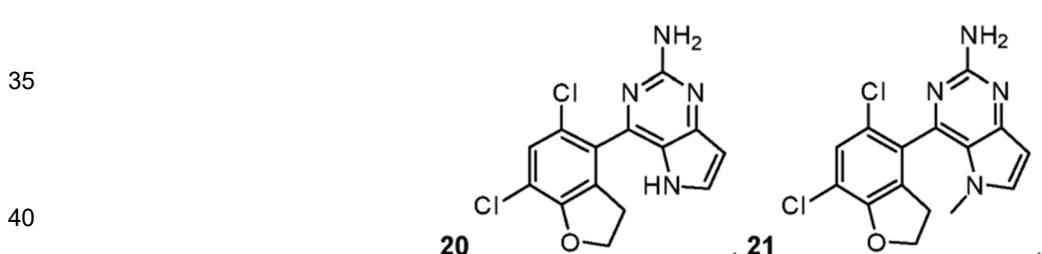


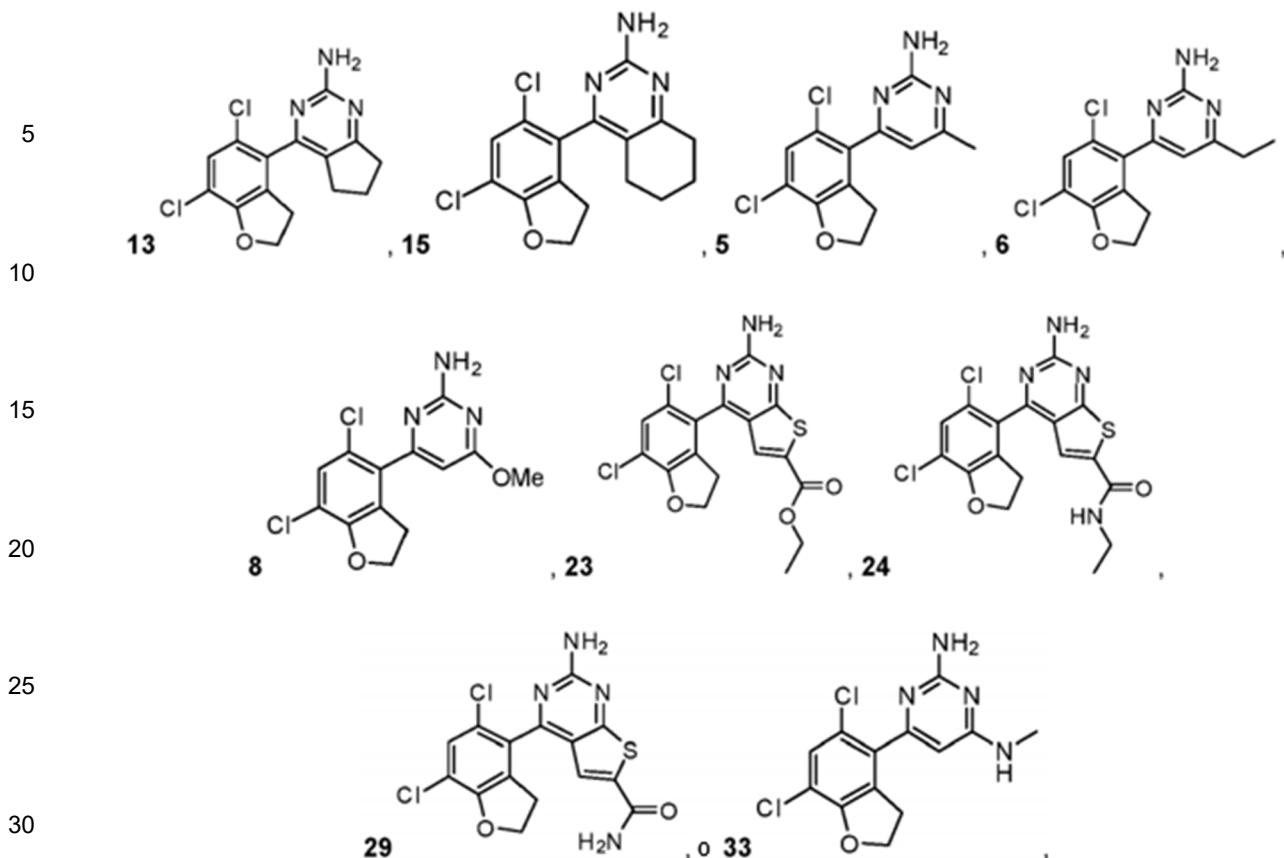
o  
15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 [00341] En algunas formas de realización, un compuesto de la invención tiene la fórmula:





o una sal far macéuticamente acceptable del mismo.

35 [0035] El compuesto no es el compuesto 38 ni el compuesto 39.

**[0036]** En ciertas formas de realización de cualquier fórmula descrita en el presente documento, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es H,  $R^5$  es Cl y  $R^6$  es Cl.

40 [0037] En otras formas de realización,  $R^3$  es H, halógeno, alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido o alcoxi  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, y  $R^4$  es halógeno, alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, o tioalcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido.

45 [0038] En otras formas de realización más,  $R^3$  es H, alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, o alcoxi  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, y  $R^4$  es halógeno, alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido., o tioalcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o  $R^3$  y  $R^4$  se unen para formar uno de los siguientes grupos:

50 -N(R<sup>9</sup>)-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -C(R<sup>13A</sup>)=C(R<sup>13B</sup>)-S-, donde N está proximal a la posición 5, y R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

**[0039]** En otras formas de realización,  $X^1$  es  $-N(R^9)-$ ,  $-(CR^{14}R^{15})-$  o  $-C(R^{16})=$ . En otras formas de realización más,  $X^2$  es  $-(CR^{17}R^{18})n-$ ,  $-C(R^{19})=$  o  $=C(R^{20})-$ . En otras formas de realización más,  $X^3$  es  $-(CR^{14}R^{15})-$ ,  $-S-$  o  $=C(R^{23})-$ . En determinadas formas de realización,  $R^9$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ .

55 [0040] En algunas formas de realización, el compuesto de la invención tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 500 g/mol (por ejemplo, menos de aproximadamente 450 g/mol, o menos de aproximadamente 400 g/mol). En otras formas de realización, el compuesto de la invención exhibe una permeabilidad apical a basal (A → B) en el ensayo MDR1-MDCK mayor que aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  cm/s (p. ej., mayor que aproximadamente  $5 \times 10^{-7}$  cm/s, mayor que aproximadamente  $1 \times 10^{-6}$  cm/seg, o mayor que aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  cm/seg). En formas de realización particulares, el compuesto de la invención exhibe una relación (B → A)/(A → B) de menos de aproximadamente 30 (por ejemplo, menos de aproximadamente 10, menos de aproximadamente 5 o menos de aproximadamente 3).  
60

65 [0041] En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de vehículos o excipientes farmacéuticamente

aceptables. En determinadas formas de realización, la composición se formula para administración por vía oral, intradérmica, intramuscular, parenteral, intravenosa, intraarterial, intracraneal, subcutánea, intraorbitaria, intraventricular, intraespinal, intraperitoneal o intranasal. Preferiblemente, la composición se formula para administración oral.

5 **[0042]** En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (Ib) para uso en un método para tratar un trastorno en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) causado por la acción de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90), en donde el método implica administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (Ib) como se reivindica y se establece anteriormente.

10 **[0043]** En determinadas formas de realización, los compuestos según la fórmula (Ib) se utilizan en un método de tratamiento, implicando el método administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (Ib). En determinadas formas de realización, el método implica administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (Vb). En formas de realización particulares, el compuesto se puede seleccionar de la Tabla 2 (por ejemplo, cualquiera de los compuestos **2, 5-8, 10, 13, 15, 18, 20-24, 29, 33, 40-43** y **58-77**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

15 **[0044]** En determinadas formas de realización de la invención, un compuesto de fórmula (Ib) se utiliza en un método para tratar un mamífero que tiene un trastorno neurodegenerativo mediante la administración al mamífero del compuesto de fórmula (Ib), (Vb).

20 **[0045]** En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, una tauopatía). El trastorno neurodegenerativo puede ser la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la parálisis supranuclear progresiva, el síndrome de Parkinson, la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, la encefalopatía traumática crónica, la lesión cerebral traumática o la demencia frontotemporal. Preferiblemente, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer. En otras formas de realización, el trastorno es un trastorno proliferativo (por ejemplo, un cáncer, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, mieloma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer renal, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia mielógena crónica en fase blástica, leucemia, trastorno linfoproliferativo, melanoma metastásico, mieloma múltiple recidivante, mieloma múltiple refractario, trastornos mieloproliferativos, cáncer de páncreas, cáncer de intestino delgado o tumor sólido).

25 **[0046]** En formas de realización particulares, el trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmune (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o asma). En determinadas formas de realización, el trastorno es una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis o miocardiopatía). En otras formas de realización, el trastorno es una alergia.

30 **[0047]** En otro aspecto más, la invención presenta un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una enfermedad infecciosa en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la invención (por ejemplo, compuestos de los aspectos descritos anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el mamífero.

35 **[0048]** En algunas formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En determinadas formas de realización, la infección viral es un virus de la familia Herpesviridae (por ejemplo, virus del herpes simple-1, virus del herpes simple-2, virus del herpes-5, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi, virus de la varicela zoster o virus de Epstein-Barr), familia Polyomaviridae (p. ej., SV40), familia Poxviridae (p. ej., virus vaccinia), familia Reoviridae (p. ej., rotavirus), familia Birnaviridae (p. ej., virus de la bursitis infecciosa), familia Picornaviridae (p. ej., poliovirus, rinovirus o coxsackievirus), Flaviviridae familia (p. ej., virus de la hepatitis C o virus del dengue), familia Arenaviridae (p. ej., virus de la coriomeningitis linfocítica), familia Hepeviridae (p. ej., virus de la hepatitis E), familia Rhabdoviridae (p. ej., virus de la estomatitis vesicular), familia Paramoxyviridae (p. ej., virus de la parainfluenza humana 2, virus de la parainfluenza humana 3, SV5, SV41, virus del sarampión o virus Sendai), familia Bunyaviridae (p. ej., virus La Crosse), familia Orthomoxyviridae (p. ej., virus de la influenza A), familia Filoviridae (p. ej., virus del Ébola), familia Retroviridae (p. ej., HTLV1 o VIH1), o familia Hepadnaviridae (p. ej., virus de la hepatitis B).

40 **[0049]** En formas de realización particulares, la enfermedad infecciosa es una infección por hongos (por ejemplo, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* o *Pneumocystis jiroveci*).

45 **[0050]** En otras formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana (por ejemplo, micobacterias, ántrax o neumonía bacteriana).

50 **[0051]** En algunas formas de realización, el compuesto se administra por vía oral, sublingual, bucal, transdérmica, intradérmica, intramuscular, parenteral, intravenosa, intraarterial, intracraneal, subcutánea, intraorbitaria, intraventricular, intraespinal, intraperitoneal, intranasal, por inhalación y tópica. Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral.

55 **[0052]** En ciertas formas de realización de cualquier aspecto de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para uso en los métodos descritos en el presente documento, el mamífero es humano.

5 [0053] En un aspecto adicional, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para inhibir Hsp90 poniendo en contacto una célula con el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el método se lleva a cabo *in vitro*. En otras formas de realización, el método se lleva a cabo *in vivo*.

10 [0054] En otro aspecto, la invención presenta un kit que contiene:

- 15 (i) la composición farmacéutica de la invención; e  
 10 (ii) instrucciones para el uso de las composiciones farmacéuticas de (i) para tratar un trastorno en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) causado por la acción de Hsp90.

20 [0055] En otro aspecto más, la invención presenta los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno causado por la acción de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90). En algunas formas de realización de este aspecto, el trastorno es cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento. En un aspecto relacionado, la invención presenta los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa. En determinadas formas de realización de este aspecto, la enfermedad infecciosa es cualquiera de las enfermedades infecciosas aquí descritas.

25 **Definiciones**

*Sustituyentes químicos*

30 [0056] El término "aproximadamente", tal como se utiliza en el presente documento, representa un valor que es del 6 al 10% del valor citado.

35 [0057] El término "acilo" o "alcanoilo", como se usa indistintamente en el presente documento, representa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, o hidrógeno unido al grupo molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento, y se exemplifica mediante formilo, acetilo, propionilo., butanoilo y similares. Los grupos acilo no sustituidos ejemplares incluyen de 2 a 7 carbonos. El acilo puede estar sin sustituir o sustituido como se define para alquilo.

40 [0058] El término "alcarilo", como se define en el presente documento, representa un sustituyente químico de fórmula -(alquileno)-(arilo), donde cada grupo es como se define en el presente documento y puede estar sustituido o no sustituido según cada definición respectiva.

45 [0059] El término "alqueterociclico", como se define en el presente documento, representa un sustituyente químico de fórmula -(alquileno)-(heterociclico), donde cada grupo es como se define en el presente documento y puede estar sustituido o no sustituido según cada definición respectiva.

50 [0060] El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, representa un sustituyente químico de fórmula -OR, donde R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, a menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, R es alquilo C<sub>1-3</sub>). El alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alcoxi de uno a seis carbonos; (2) hidroxilo; (3) amino; (4) alquilamino de uno a seis carbonos; (5) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, independientemente, de uno a seis carbonos; (6) cicloalquilo de tres a ocho carbonos; (7) oxo; (8) hal; (9) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (10) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (11) arilo; (12) -CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, donde R<sup>A</sup> se selecciona del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) cicloalquilo, (d) alcocicloalquilo y (e) alcarilo, donde el grupo alquileno es de uno a seis átomos de carbono; o (13) -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, donde cada uno de R<sup>B</sup> y R<sup>C</sup> se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) cicloalquilo, (d) alcocicloalquilo y (e) alcarilo, donde el grupo alquileno tiene de uno a seis átomos de carbono; con la condición de que no más de un sustituyente (2)-(5) pueda estar unido a un único átomo de carbono del grupo alquilo, y ninguno de los sustituyentes (2)-(5) pueda estar unido al carbono conectado al átomo de oxígeno del grupo alcoxi. No se puede unir más de un sustituyente oxo a un único carbono del grupo alcoxi, y no se pueden encontrar más de dos sustituyentes oxo en cualquiera de los grupos alcoxi como se define en el presente documento.

55 [0061] El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo que está sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo no sustituidos ejemplares incluyen de 2 a 9 carbonos. En algunas formas de realización, el alquilo y el alcoxi pueden estar además sustituidos cada uno con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos sustituyentes como se define en el presente documento para cada grupo respectivo.

60 [0062] Los términos "alquilo", como se usan en el presente documento, incluyen grupos saturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 6 carbonos, a menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, de 1 a 3 carbonos). Los grupos alquilo están exemplificados por metilo, etilo, n- e isopropilo, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o, en el caso de grupos alquilo de dos carbonos o más, cuatro sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, de forma independiente. seleccionado del grupo que consiste en: (1) alcoxi de uno a seis

carbonos; (2) hidroxilo; (3) amino; (4) alquilamino de uno a seis carbonos; (5) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, independientemente, de uno a seis carbonos; (6) cicloalquilo de tres a ocho carbonos; (7) oxo; (8) hal; (9) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (10) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (11) arilo; (12)-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, donde R<sup>A</sup> se selecciona del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) cicloalquilo, (d) alcocicloalquilo y (e) alcarilo, donde el grupo alquíleno es de uno a seis átomos de carbono; (13)-C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, donde cada uno de R<sup>B</sup> y R<sup>C</sup> se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) cicloalquilo, (d) alcocicloalquilo y (e) alcarilo, donde el grupo alquíleno tiene de uno a seis átomos de carbono, o R<sup>B</sup> y R<sup>C</sup> se combinan para formar heterociclico C<sub>2-9</sub>; y (14) ciano; con la condición de que no se pueda unir más de un sustituyente (2)-(5) a un único átomo de carbono del grupo alquilo. No se puede unir más de un sustituyente oxo a un único carbono del grupo alquilo, y no se pueden encontrar más de dos sustituyentes oxo en cualquiera de los grupos alquilo como se define en el presente documento.

**[0063]** El término "alquíleno" y el prefijo "alk-", tal como se usan en el presente documento, representan un grupo hidrocarburo C<sub>1-10</sub> divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, y se exemplifica mediante metileno, etileno, propileno, isopropileno y similares. El término "alquíleno C<sub>x-y</sub>" y el prefijo "alquíleno C<sub>x-y</sub>-" representan grupos alquíleno que tienen carbonos entre x e y. Los valores ejemplares para x son 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y los valores ejemplares para y son 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas formas de realización, el alquíleno puede estar además sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se definen en el presente documento para el grupo alquilo.

**[0064]** El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo unido al grupo molecular original a través de un grupo -S(O)z-. Los grupos alquilsulfonilo no sustituidos ejemplares tienen de 1 a 6 carbonos. En algunas formas de realización, el grupo alquilo puede estar además sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se define en el presente documento.

**[0065]** El término "amino", como se usa en el presente documento, representa un sustituyente químico de fórmula -NH<sub>2</sub>. El grupo amino puede estar sustituido individualmente con, por ejemplo, un grupo alquilo, alcanoilo, arilo, ariloilo, cicloalquilo, heterociclico o alqueterociclico (por ejemplo, "alquilamino" que tiene la fórmula -NH-(alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), por ejemplo, -NH-(alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido)), o doblemente sustituido con, por ejemplo, un grupo alquilo, alcanoilo, arilo, ariloilo, cicloalquilo, heterociclico o alqueterociclico (por ejemplo, "dialquilamino" que tiene la fórmula -NR'R", donde cada uno de R' y R" es, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, -NR'R", donde cada uno de R' y R" es, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido). Un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido puede ser un haloalquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, un fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>.

**[0066]** El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo que está sustituido con un grupo amino. Cada uno de los grupos alquilo y amino puede estar, independientemente, sustituido o no sustituido como se define en el presente documento para cada grupo respectivo.

**[0067]** El término "arilo", como se usa en el presente documento, representa un sistema de anillos carbocíclicos mono, bicíclico o multicíclico que tiene entre tres y doce carbonos y que tiene uno o dos anillos aromáticos. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alquilo de uno a seis carbonos; (2) alcoxi de uno a seis carbonos; (3) hidroxilo; (4) amino; (5) alquilamino de uno a seis carbonos; (6) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, independientemente, de uno a seis carbonos; (7) cicloalquilo de tres a ocho carbonos; (8) oxo; (9) hal; (10) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (11) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (12) arilo; (13) alcarilo, donde el grupo alquíleno tiene de uno a seis átomos de carbono; (14) -CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, donde R<sup>A</sup> se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo y (e) hidrógeno, donde el grupo alquíleno es de uno a seis átomos de carbono; y (15) -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, donde cada uno de R<sup>B</sup> y R<sup>C</sup> se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo, y (e) hidrógeno, donde el grupo alquíleno tiene de uno a seis átomos de carbono.

**[0068]** El término "ariloilo", tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo arilo unido al grupo molecular principal a través de un grupo alquilo.

**[0069]** El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo C(O), que también puede representarse como C=O, y resulta de la combinación de un átomo de carbono tetravalente y un sustituyente oxo.

**[0070]** El término "ciano", tal como se utiliza en el presente documento, representa el grupo -CN.

**[0071]** El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo que está sustituido con ciano. Los grupos cianoalquilo no sustituidos ejemplares incluyen de 2 a 9 carbonos. En algunas formas de realización, el grupo alquilo puede estar además sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos sustituyentes como se define en el presente documento para cada grupo respectivo.

- [0072]** El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo cíclico monovalente, saturado o insaturado, no aromático, de tres a ocho carbonos, a menos que se especifique lo contrario, y está ejemplificado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente, seleccionados del grupo que consiste en: (1) alquilo de uno a seis carbonos; (2) alcoxi de uno a seis carbonos; (3) hidroxilo; (4) amino; (5) alquilamino de uno a seis carbonos; (6) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, independientemente, de uno a seis carbonos; (7) cicloalquilo de tres a ocho carbonos; (8) oxo; (9) aureola; (10) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (11) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (12) arilo; (13) alcarilo, donde el grupo alquieno tiene de uno a seis átomos de carbono; (14)  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ , donde  $\text{R}^{\text{A}}$  se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo y (e) hidrógeno, donde el grupo alquieno es de uno a seis átomos de carbono; o (15)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ , donde cada uno de  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo, y (e) hidrógeno, donde el grupo alquieno tiene de uno a seis átomos de carbono, o  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se combinan para formar heterociclico  $\text{C}_{2-9}$ .
- [0073]** El término "anillo de cinco miembros", como se usa en el presente documento, representa un grupo aromático o no aromático saturado o insaturado que tiene cinco átomos en una matriz cíclica, donde, a menos que se especifique lo contrario, cuatro átomos son carbonos y el átomo restante se selecciona de entre grupo formado por carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Un anillo de cinco miembros puede estar fusionado con otro grupo cíclico seleccionado entre heterociclico, heteroarilo, cicloalquilo y arilo. Un anillo de cinco miembros puede estar sin sustituir o sustituido con, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alcoxi de uno a seis carbonos; (2) hidroxilo; (3) amino; (4) alquilamino de uno a seis carbonos; (5) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, independientemente, de uno a seis carbonos; (6) cicloalquilo de tres a ocho carbonos; (7) oxo; (8) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (9) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (10) arilo; (11) alcarilo, donde el grupo alquieno tiene de uno a seis átomos de carbono; (12) alquilo opcionalmente sustituido de uno a seis carbonos (por ejemplo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo o cianoalquilo no sustituido); (13)  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ , donde  $\text{R}^{\text{A}}$  se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo y (e) hidrógeno, donde el grupo alquieno es de uno a seis átomos de carbono; (14)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ , donde cada uno de  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo no sustituido, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo o cianoalquilo), (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo, (e) heterociclico, (f) alqueterociclico, (g) alcoxi y (h) hidrógeno, donde el grupo alquieno tiene de uno a seis átomos de carbono., o  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se combinan para formar heterociclico  $\text{C}_{2-9}$ ; y (15) ciano.
- [0074]** El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, donde uno o más radicales de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, o más radicales de hidrógeno) unidos al grupo alquilo tienen sido reemplazado por un radical flúor. En algunas formas de realización, el grupo fluoroalquilo puede ser perfluoroalquilo. El prefijo "fluoro" indica que el grupo en cuestión está sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 o más) radicales flúor.
- [0075]** El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, sustituido por un grupo halógeno (es decir, F, Cl, Br o I). El haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  puede estar sustituido con uno, dos, tres o, en el caso de grupos alquilo de dos carbonos o más, cuatro o cinco halógenos. Los grupos haloalquilo incluyen perfluoroalquilos. En determinadas formas de realización, haloalquilo es fluoroalquilo. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  puede estar además sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento para grupos alquilo.
- [0076]** Los términos "halógeno", "hal" o "halo", como se usan indistintamente en el presente documento, representan un grupo seleccionado entre flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I). El prefijo "halo" indica que el grupo en cuestión está sustituido por un grupo halógeno (es decir, F, Cl, Br o I).
- [0077]** El término "heterociclico", como se usa en el presente documento, representa un anillo de 5, 6 o 7 miembros, a menos que se especifique lo contrario, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de cero a dos dobles enlaces, y los anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclico" también representa un compuesto heterocíclico que tiene una estructura multicíclica con puente en la que uno o más carbonos y/o heteroátomos unen dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico, por ejemplo, un grupo quinuclidinilo. El término "heterociclico" también incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con uno, dos o tres anillos carbocíclicos, por ejemplo, un anillo de arilo, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclopentano. anillo, un anillo de ciclopenteno u otro anillo heterocíclico monocíclico, por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolilo, benzofurilo, benzotienilo y similares. Ejemplos de heterociclos condensados incluyen tropanos y 1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina. Los heterocíclicos incluyen pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, homopiperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isoindazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, uricilo, tiadiazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidroindolilo,

5 tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, piranilo, dihidropiranilo, ditiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo y similares. El grupo heterociclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alquilo de uno a seis carbonos; (2) alcoxi de uno a seis carbonos; (3) hidroxilo; (4) amino; (5) alquilamino de uno a seis carbonos; (6) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, 10 independientemente, de uno a seis carbonos; (7) cicloalquilo de tres a ocho carbonos; (8) oxo; (9) hal; (10) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (11) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (12) arilo; (13) alcarilo; (14)  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ , donde  $\text{R}^{\text{A}}$  se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo y (e) hidrógeno, donde el grupo alquieno es de uno a seis átomos de carbono; o (15)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ , donde cada uno de  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo, y (e) hidrógeno, donde el grupo alquieno tiene de uno a seis átomos de carbono, o  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se combinan para formar heterociclo  $\text{C}_{2-9}$ .

15 [0078] El término "heteroarilo", como se usa en este documento, representa ese subconjunto de heterociclos, como se definen en este documento, que son aromáticos: es decir, contienen  $4n+2$  electrones pi dentro del sistema de anillos mono o multicíclico. En algunas formas de realización, el heteroarilo está sustituido con, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 grupos 20 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alquilo de uno a seis carbonos; (2) alcoxi de uno a seis carbonos; (3) hidroxilo; (4) amino; (5) alquilamino de uno a seis carbonos; (6) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, independientemente, de uno a seis carbonos; (7) cicloalquilo de tres a ocho carbonos; (8) oxo; (9) hal; (10) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (11) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (12) arilo; (13) alcarilo; (14)  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ , donde  $\text{R}^{\text{A}}$  se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo y (e) hidrógeno, donde el grupo alquieno es de uno a seis átomos de carbono; o (15)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ , donde cada uno de  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo, y (e) hidrógeno, donde el grupo alquieno tiene de uno a seis átomos de carbono, o  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se combinan para formar heterociclo  $\text{C}_{2-9}$ .

25 [0079] El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, representa un grupo  $-\text{OH}$ .

30 [0080] El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, sustituido por uno o dos grupos hidroxi, con la condición de que no más de un grupo hidroxi pueda estar unido a un único átomo de carbono del grupo alquilo y está ejemplificado por hidroximetilo, dihidroxipropilo y similares.

35 [0081] El término "amino N-protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino, como se define en el presente documento, al que está unido un grupo protector N, como se define en el presente documento.

40 [0082] El término "grupo N-protector", como se usa en el presente documento, representa aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de N utilizados habitualmente se describen en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999). Los grupos N-protectores incluyen grupos acilo, aroilo o carbamilo, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo,  $\alpha$ -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y auxiliares quirales, por ejemplo, D, L o D,L-aminoácidos protegidos o no protegidos, por ejemplo, alanina, leucina, fenilalanina y similares; grupos sulfonilo, por ejemplo, bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos formadores de carbamato, por ejemplo, benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxy carbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo,  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares, grupos arilalquilo, por ejemplo, bencilo, trifenilmetilo, benciloximeto y similares y grupos sililo, por ejemplo, trimetilsililo, y similares. Los grupos protectores de N preferidos son formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, alanilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

55 [0083] El término "anillo de seis miembros", como se usa en el presente documento, representa un grupo aromático o no aromático saturado o insaturado que tiene seis átomos en una matriz cíclica, donde, a menos que se especifique lo contrario, cinco átomos son carbonos y el átomo restante se selecciona de entre grupo formado por carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Un anillo de seis miembros puede estar fusionado con otro grupo cíclico seleccionado entre heterociclo, heteroarilo, cicloalquilo y arilo. Un anillo de seis miembros puede estar sin sustituir o sustituido con, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alquilo de uno a seis carbonos; (2) alcoxi de uno a seis carbonos; (3) hidroxilo; (4) amino; (5) alquilamino de uno a seis carbonos; (6) dialquilamino, donde cada uno de los grupos alquilo tiene, independientemente, de uno a seis carbonos; (7) cicloalquilo de seis a ocho carbonos; (8) oxo; (9) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (10) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (11) arilo; (12) alcarilo, donde el grupo alquieno tiene de uno a seis átomos de carbono; (13)  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ , donde  $\text{R}^{\text{A}}$  se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo y (e) hidrógeno,

donde el grupo alquíleno es de uno a seis átomos de carbono; (14)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ , donde cada uno de  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) cicloalquilo, (c) alcocicloalquilo, (d) alcarilo y (e) hidrógeno, donde el grupo alquíleno tiene de uno a seis átomos de carbono, o  $\text{R}^{\text{B}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  se combinan para formar heterociclo  $\text{C}_{2-9}$ ; y (15) ciano.

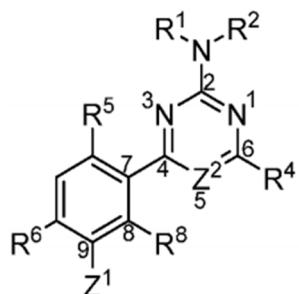
5

**[0084]** El término "tioalcoxi", como se usa en el presente documento, representa un sustituyente químico de fórmula  $-\text{SR}$ , donde  $\text{R}$  es un grupo alquilo. En algunas formas de realización, el grupo alquilo puede estar además sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento para grupos alquilo.

10 **[0085]** El término "tiol", tal como se utiliza en el presente documento, representa un sustituyente químico de fórmula  $-\text{SH}$ .

**[0086]** Cuando se hace referencia a la posición numerada dentro de los compuestos de la invención, se emplea el siguiente sistema de numeración:

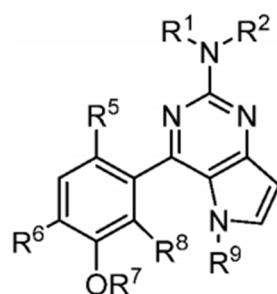
15



20

30 Por ejemplo, la afirmación " $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se combinan para formar  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}=\text{CH}-$ " indica que el átomo de nitrógeno de  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}=\text{CH}-$  puede ser proximal al carbono  $\text{C}^5$  o al carbono  $\text{C}^6$ . La afirmación " $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se combinan para formar  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}=\text{CH}-$ " en combinación con "el átomo de nitrógeno de  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{CH}=\text{CH}-$  es proximal a  $\text{C}^5$ " indica la siguiente compuesto:

35



40

45

**[0087]** Pueden existir centros asimétricos o quirales en cualquiera de los compuestos de la presente invención. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros y sus mezclas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se preparan sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas de compuestos enantioméricos seguido de una resolución bien conocida por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se exemplifican mediante (1) unión de una mezcla racémica de enantiómeros, denominada  $(+/-)$ , a un auxiliar quiral, separación de los diastereómeros resultantes mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o mediante métodos de HPLC quirales. Los métodos de separaciones quirales se han descrito previamente (G.B. Cox (ed.) en *Preparative Enantioselective Chromatography*, 2005, Blackwell Publishing). Alternativamente, los compuestos quirales pueden prepararse mediante una síntesis asimétrica que favorezca la preparación de un enantiómero sobre el otro. Alternativamente, se puede utilizar una síntesis de conjunto quiral (comenzando con un bloque de construcción enantioméricamente puro) donde el grupo o centro quiral se retiene en el producto intermedio o final. Los enantiómeros se designan aquí con los símbolos " $\text{R}$ " o " $\text{S}$ ", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo quiral. Alternativamente, los enantiómeros se designan como  $(+)$  o  $(-)$  dependiendo de si una solución del enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj, respectivamente.

60

65

5 [0088] También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. La presente invención contempla los diversos isómeros geométricos y sus mezclas resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono y designa dichos isómeros como de configuración Z o E, donde el término "Z" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono y el término "E" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono. También se reconoce que para estructuras en las que son posibles formas tautómeras, la descripción de una forma tautómera es equivalente a la descripción de ambas, a menos que se especifique lo contrario.

10 [0089] Cada posición en los compuestos de la invención puede incluir elementos en su abundancia isotópica natural. Alternativamente, una o más posiciones en el compuesto de la invención pueden incluir un elemento enriquecido en un isótopo natural o sintético. Por ejemplo, una o más posiciones del compuesto de la invención que incluyen hidrógeno pueden enriquecerse con, por ejemplo, deuterio o tritio. En algunas formas de realización, una o más posiciones del compuesto de la invención que incluye carbono pueden enriquecerse con, por ejemplo,  $^{14}\text{C}$  o  $^{13}\text{C}$ . En otras formas de realización, una o más posiciones del compuesto de la invención que incluye nitrógeno pueden enriquecerse con, por ejemplo,  $^{15}\text{N}$ . En determinadas formas de realización, una o más posiciones del compuesto de la invención que incluye oxígeno pueden enriquecerse con, por ejemplo,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  o  $^{16}\text{O}$ . En formas de realización particulares, una o más posiciones del compuesto de la invención que incluye flúor puede enriquecerse con, por ejemplo,  $^{18}\text{F}$ . En otras formas de realización, una o más posiciones del compuesto de la invención que incluye carbono pueden enriquecerse con, por ejemplo,  $^{32}\text{S}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$  o  $^{36}\text{S}$ . En otras formas de realización más, una o más posiciones del compuesto de la invención que incluyen cloro pueden enriquecerse con, por ejemplo,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  o  $^{37}\text{Cl}$ .

15 [0090] Algunas abreviaturas utilizadas en el presente documento:

20 BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafito;  
 t-Bu - *terc*-butilo o 1,1-dimetiletilo;  
 25 cat - catecolato;  
 dppb - bis(difenilfosfino)butano;  
 dppf - bis(difenilfosfino)ferroceno;  
 Et - etilo;  
 30 Me - metilo;  
 OAc - acetato;  
 OMs: mesilato o metanosulfonato;  
 ONf - nonaflato o nonafluoro-n-butilsulfonato;  
 35 OTf - triflato o trifluorometanosulfonato;  
 pin - pinacolato;  
 i-Pr - isopropilo o 1-metiletilo; y  
 n-Pr - *n*-propilo;  
 SIMes - 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolin-2-ilideno;  
 40 SIPr - 1,3,-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolin-2-ilideno; y  
 THF - tetrahidrofurano.

#### Otros términos

45 [0091] El término "aproximadamente" se utiliza en el presente documento para referirse a un valor que es del  $\pm 10\%$  del valor indicado.

50 [0092] Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad eficaz para" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para producir un resultado deseado, por ejemplo, uno o más de una disminución en la actividad de Hsp90 (por ejemplo, inhibición de Hsp90), un aumento en la expresión de Hsp70, una disminución en la agregación del péptido A $\beta$  (p. ej., inhibición de la agregación del péptido A $\beta$ ), un aumento en la degradación del péptido A $\beta$  y una disminución en la fosforilación de la proteína tau, y /o una disminución o mejora de los síntomas de una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) en un sujeto tras la administración de una composición que contiene el compuesto de la invención. Los aumentos y disminuciones relacionados con la administración de una cantidad eficaz de un compuesto son relativos a los niveles o síntomas, según 55 corresponda, en un sujeto al que no se le ha administrado un compuesto de la invención o con respecto al sujeto antes de la administración de un compuesto de la invención.

60 [0093] El término "elemento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia que consta de un solo tipo de átomos, es decir, cada núcleo de cada átomo de un solo elemento contiene el mismo número de protones.

[0094] El término "neurodegeneración", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la pérdida progresiva de estructura o función de las neuronas, incluida la muerte de las neuronas. El término "enfermedad neurodegenerativa" se refiere a enfermedades en las que la neurodegeneración es, al menos en parte, una causa, síntoma o fenotipo.

5 [0095] Los términos "paciente" y "sujeto", como se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un ser humano). Un sujeto a tratar según los métodos descritos en el presente documento puede ser uno que haya sido diagnosticado con una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, tauopatía (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), o una enfermedad proliferativa que tenga dicha afección o uno en riesgo de desarrollar la afección. El diagnóstico puede realizarse mediante cualquier método o técnica conocida en la técnica. Un experto en la técnica entenderá que un sujeto a tratar según la presente invención puede haber sido sometido a pruebas estándar o puede haber sido identificado, sin examen, como alguien de alto riesgo debido a la presencia de uno o más factores de riesgo, por ejemplo, un nivel total aumentado de proteína tau o un nivel aumentado de proteína tau fosforilada en una muestra (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo) del sujeto en comparación con los niveles en una muestra de un sujeto sano.

10 15 [0096] El término "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, representa una composición que contiene un compuesto descrito en el presente documento, formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable y fabricado o vendido con la aprobación de una agencia reguladora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de enfermedades, en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, para administración oral en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, una tableta, cápsula, comprimido, cápsula de gel o jarabe); para administración tópica (por ejemplo, como crema, gel, loción o pomada); para administración intravenosa (por ejemplo, como una solución estéril libre de émbolos de partículas y en un sistema disolvente adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación descrita en el presente documento.

20 25 [0097] El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa indistintamente en el presente documento, se refiere a cualquier ingrediente distinto de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tenga las propiedades de no ser tóxico, y no inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, coadyuvantes de compresión, desintegrantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de películas o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes suspensores o dispersantes, edulcorantes o aguas de hidratación. Los excipientes ejemplares incluyen, entre otros: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, 30 lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, sodio, glicolato de almidón, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

35 40 [0098] El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales con toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso previsto.

45 50 [0099] El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 y en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. PH Stahl y CG Wermuth), Wiley- VCH, 2008. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en el presente documento o por separado haciendo reaccionar el grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodohidro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, Sales de 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluidos, entre otros, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

60 65 [0100] El término "solvato farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un compuesto como se describe en el presente documento en el que se incorporan moléculas de un disolvente adecuado en la red cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable en la dosis administrada. Por ejemplo, los solvatos se pueden preparar mediante cristalización, recristalización o precipitación a partir de una solución que incluye disolventes orgánicos, agua o una mezcla de los mismos. Ejemplos de disolventes adecuados son etanol, agua (por ejemplo, mono, di y trihidratos), N-metilpirrolidinona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilacetamida

(DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU), acetonitrilo (ACN), propilenglicol, etilo acetato, alcohol bencílico, 2-pirrolidona, benzoato de bencilo y similares. Cuando el agua es el disolvente, la molécula se denomina "hidrato".

5 **[0101]** La abreviatura "PSA" y el término "área de superficie polar" de una molécula, como se usan indistintamente en el presente documento, se definen como la suma de la superficie de todos los átomos polares. Las unidades del PSA son  $\text{\AA}^2$  (angstrom al cuadrado).

10 **[0102]** El término "prevenir", como se usa en el presente documento, se refiere a un tratamiento profiláctico o tratamiento que previene uno o más síntomas o afecciones de una enfermedad, trastorno o afecciones descritas en el presente documento. El tratamiento preventivo que incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, puede ser agudo, de corto plazo o crónico. Las dosis administradas pueden variar durante el curso del tratamiento preventivo.

15 **[0103]** El término "profármaco", como se usa en el presente documento, representa compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser ésteres convencionales. Algunos ésteres comunes que se han utilizado como profármacos son ésteres fenílicos, ésteres alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>), ésteres de colesterol, ésteres aciloximetílicos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto que contiene un 20 grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Se proporciona una discusión detallada en Higuchi y Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la serie de simposios ACS, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y Judkins et al., *Synthetic Communications* 26(23):4351-4367, 1996. Preferiblemente, los profármacos de los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales con toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso previsto.

30 **[0104]** El término "enfermedad proliferativa", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere tanto a enfermedades cancerosas como no cancerosas. La enfermedad proliferativa se caracteriza por la proliferación no regulada de células de un determinado tipo (p. ej., astrocitos). Preferiblemente, las células tumorales asociadas con una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer) responden a la inhibición de Hsp90 mediante apoptosis. Las enfermedades proliferativas que se van a tratar usando compuestos de la invención según los métodos descritos en el presente documento pueden incluir glioma, meningioma, adenoma hipofisario, tumor de la vaina nerviosa (por ejemplo, schwannoma o neurofibroma). Las enfermedades proliferativas dentro del alcance de la presente invención pueden ser un cáncer, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, 35 linfoma, melanoma, mieloma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer renal, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia mielógena crónica en fase blástica, leucemia, trastorno linfoproliferativo, melanoma metastásico, mieloma múltiple recidivante, mieloma múltiple refractario, trastornos mieloproliferativos, cáncer de páncreas, cáncer de intestino delgado o tumor sólido. Preferiblemente, una enfermedad proliferativa a tratar usando compuestos de la invención según los métodos descritos en el presente documento puede incluir tumores cerebrales (por ejemplo, tumores cerebrales malignos). Por ejemplo, los tumores cerebrales que pueden tratarse con compuestos penetrantes de la barrera 40 hematoencefálica de la invención pueden ser glioma o meningioma, en particular, glioma (por ejemplo, glioblastoma), o una versión maligna del mismo. Los cánceres que pueden tratarse según la presente invención también pueden ser un cáncer que haya hecho metástasis en el cerebro (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de colon, cáncer renal y cáncer de tiroides).

45 **[0105]** Como se usa en el presente documento y como se entiende bien en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones; disminución del alcance de la enfermedad, trastorno o condición; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de enfermedad, trastorno o condición; prevenir la propagación de enfermedades, trastornos o afecciones; retrasar o desacelerar el progreso de la enfermedad, trastorno o condición; mejora o paliación de la enfermedad, trastorno o condición; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Paliar" una enfermedad, trastorno o afección significa que la extensión y/o las manifestaciones clínicas indeseables de la enfermedad, trastorno o afección se reducen y/o el curso temporal de la progresión se ralentiza o alarga, en comparación con la extensión o período en ausencia de tratamiento.

55 **Breve descripción de los dibujos**

**[0106]**

60 La Figura 1 muestra un espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz del compuesto **20** en CDCl<sub>3</sub>.

La Figura 2 muestra un espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz del compuesto **34** en CDCl<sub>3</sub>.

La Figura 3 muestra un espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz del compuesto **36** en CDCl<sub>3</sub>.

La Figura 4 muestra cinco gráficos que proporcionan datos de  $IC_{50}$  para los compuestos **20, 36, 37 y 39** y para un inhibidor de Hsp90 conocido, medido usando un ensayo de polarización de fluorescencia descrito en el Ejemplo 2.

5 La Figura 5A muestra un gráfico que compara las tasas relativas de asociación/disociación con la concentración del compuesto **20**.

10 La Figura 5B es una fotografía de un gel que demuestra el aumento de la expresión de Hsp70 a concentraciones más altas del compuesto **20** en un ensayo funcional basado en células. Además, la Figura 5B muestra que la expresión de Hsp90 permanece sin cambios con respecto a la variación en la concentración del compuesto **20**.

La Figura 6A muestra un histograma que compara el % de viabilidad celular en células viables (VC), células en contacto con el compuesto **20** y células en contacto con un compuesto de control (inhibidor de JNK).

15 La Figura 6B muestra un gráfico que compara los niveles de pTau231 en células viables (VC), células en contacto con el compuesto **20** y células en contacto con un compuesto de control (inhibidor de JNK).

20 La Figura 6C muestra un gráfico que compara los niveles de pTau396 en células viables (VC), células en contacto con el compuesto **20** y células en contacto con un compuesto de control (inhibidor de JNK).

25 La Figura 7 muestra una gráfica de la concentración del compuesto **20** en plasma de ratón. Los datos de este gráfico excluyen el nivel plasmático del compuesto **20** en IRN 12 animal.

La Figura 8 muestra un gráfico de la concentración del compuesto **20** en plasma de ratón. Los datos de este gráfico incluyen todos los puntos de datos de plasma del ratón.

30 La Figura 9 muestra un gráfico de la concentración del compuesto **20** en tejido cerebral de ratón. Los datos de este gráfico excluyen el nivel plasmático del compuesto **20** en el IRN 12 animal.

35 La Figura 10 muestra un gráfico de la concentración del compuesto **20** en tejido cerebral de ratón. Los datos de este gráfico incluyen todos los puntos de datos del tejido cerebral del ratón.

#### Descripción detallada

35 **[0107]** La invención presenta nuevas aminopirimidinas y compuestos relacionados que tienen actividad inhibidora de Hsp90, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en uso médico (por ejemplo, tratamiento de una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer) o una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, una tauopatía)). En particular, los compuestos de la invención son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, el uso médico de estos compuestos abarca enfermedades y afecciones que afectan al cerebro de mamíferos (por ejemplo, humano).

#### Compuestos de la invención

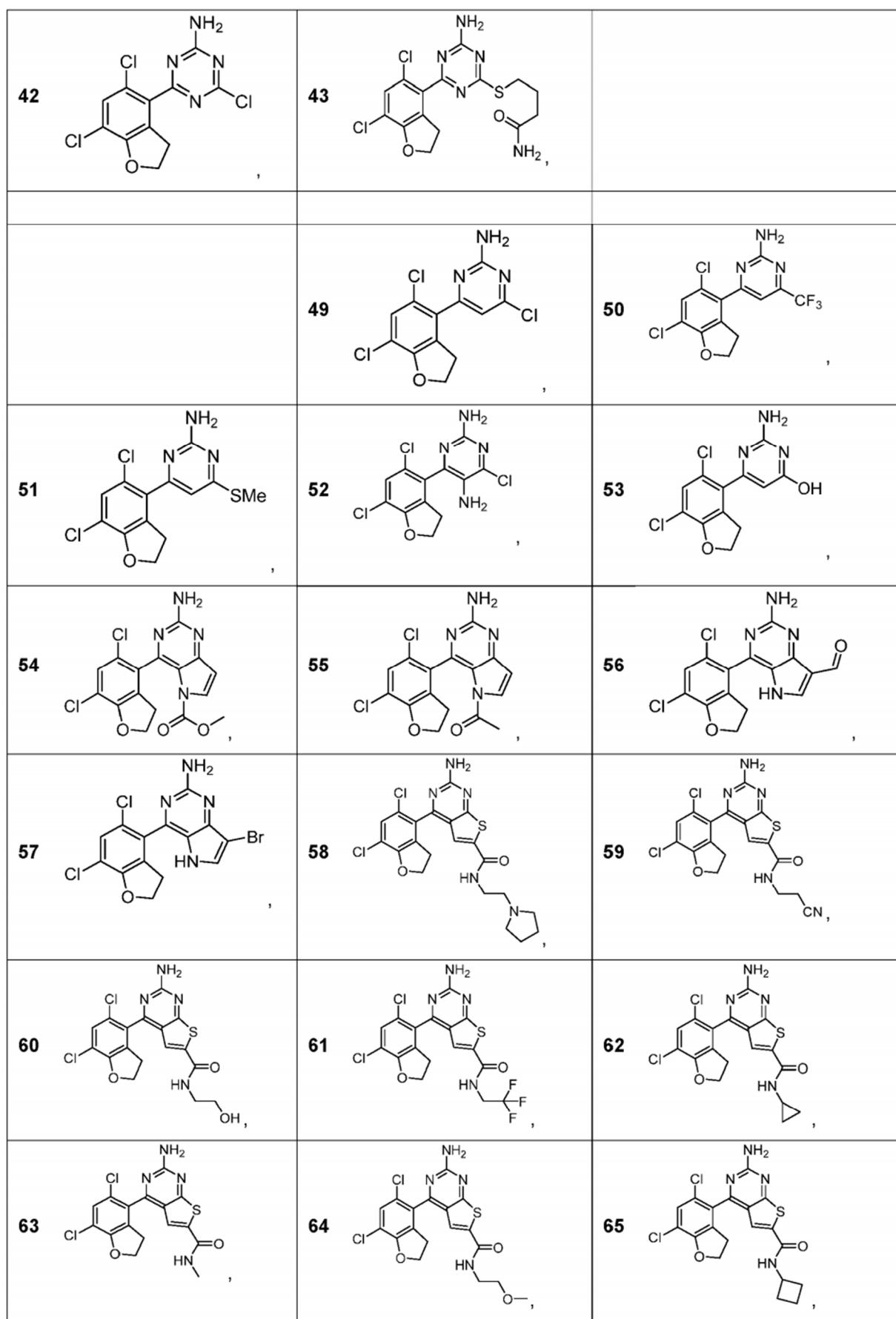
**[0108]** En la Tabla 2 se muestran compuestos ejemplares de la invención.

45

Tabla 2

		<p>3</p>
4	<p>4</p>	<p>5</p>
6	<p>6</p>	<p>7</p>
8	<p>8</p>	
10	<p>10</p>	
13	<p>13</p>	<p>15</p>

		<p>18</p>
	<p>20</p>	<p>21</p>
<p>22</p>	<p>23</p>	<p>24</p>
<p>28</p>	<p>29</p>	<p>30</p>
<p>31</p>	<p>32</p>	<p>33</p>
	<p>40</p>	<p>41</p>



5 <b>66</b>  ,	10 <b>67</b>  ,	15 <b>68</b>  ,
20 <b>69</b>  ,	25 <b>70</b>  ,	30 <b>71</b>  ,
25 <b>72</b>  ,	30 <b>73</b>  ,	35 <b>74</b>  ,
35 <b>75</b>  ,	40 <b>76</b>  ,	40 <b>77</b>  ,

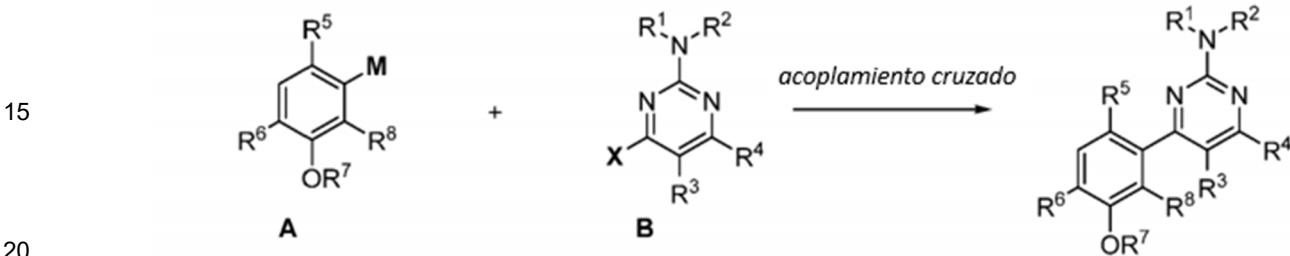
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 [0109] En el presente documento se describen métodos ejemplares para sintetizar compuestos de la invención.
- Métodos de preparación de compuestos de la invención.**
- 50 [0110] Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procesos análogos a los establecidos en la técnica, por ejemplo, mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 1. El sistema de numeración utilizado para los esquemas generales no corresponde necesariamente al empleado en otras partes de la descripción o en las reivindicaciones.
- 55 [0111] Como se muestra en el Esquema 1, una estrategia para acceder a los compuestos de la invención (C) es utilizar reacciones de acoplamiento cruzado estándar (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Hiyama, acoplamiento de Stille, acoplamiento de Negishi, acoplamiento de Tamao-Kumada o acoplamiento de Murahashi), donde un nucleófilo **A** y un electrófilo **B** están acoplados en presencia de una sal metálica, por ejemplo, una sal de paladio, cobre, hierro o níquel (por ejemplo,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{Cul}$ ,  $(\text{CuOTf})_2$ ·tolueno, complejo,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$ ,  $\text{NiCl}_2$ , o  $\text{NiBr}_2$ ). Opcionalmente ligandos, por ejemplo, una fosfina (por ejemplo,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ ,  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ , dppf, dppb o BINAP), un carbeno *N*-heterocíclico (por ejemplo,  $\text{SiMes}$  o  $\text{SiPr}$ ), o se puede añadir dipiridina (por ejemplo, 2,2'-bipiridilo o 1,10-fenantrolina) para promover la reacción. Alternativamente, se puede emplear directamente un complejo organometálico, por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$ , con o sin ligandos adicionales. Se pueden agregar aditivos, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{KOAc}$  o  $\text{AgOTf}$ , para minimizar la deshalogenación o facilitar la reacción de acoplamiento cruzado. Un experto en la técnica podría determinar un disolvente apropiado para la reacción mediante un cribado

estándar. Ejemplos no limitantes de disolventes usados en reacciones de acoplamiento cruzado son agua, etanol, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos. Para ejemplos no limitantes de condiciones y catalizadores que pueden usarse para preparar un compuesto de la invención según la fórmula **C** usando química de acoplamiento cruzado, véase Miyaura et al., "Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide" en Topics in Current Chemistry, Springer, 2002, y Nicolaou et al., Angew. Chem. Int. Ed., 44:4442-4489, 2005. Alternativamente, un compuesto de fórmula **A** puede ser un electrófilo y tener un grupo saliente **X** en lugar de **M**, mientras que el compuesto de fórmula **B** 31 puede ser un nucleófilo y tener un grupo metálico o metaloide **M** en lugar de **X**.

10

Esquema 1.



15

**M** = B(OH)<sub>2</sub>, B(pin), B(cat),SiMe<sub>3</sub>, SnBu<sub>3</sub>,

ZnCl, ZnBr, ZnI,

MgCl, MgBr, MgI, Li,

donde

cat = catecolato

pin = pinacolato

**X** = hal, p. ej.,

-F, -Cl, -Br, -I, o

pseudohalógeno,

tal como -OMs, -OTf,

-ONf, o -OP(O)(OR)<sub>2</sub>,

donde

-OMs = mesilato

-OTf = triflato

-ONf = nonaflato

20

25

30

40

45

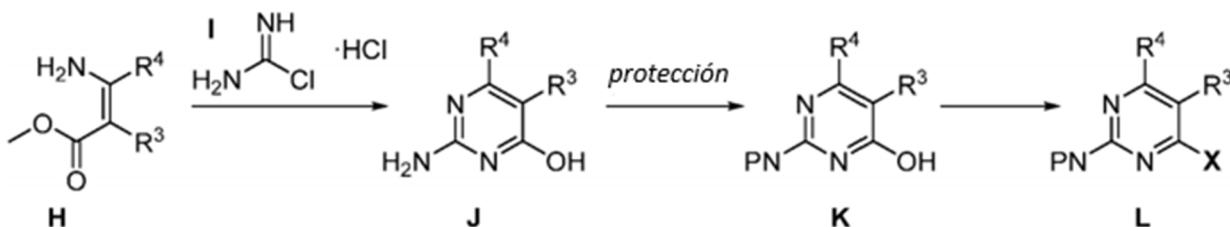
50

55

Esquema 2: Preparación de nucleófilo **A**, p. ej., **E** o **G**

**[0112]** Un compuesto de fórmula **A** se puede preparar según cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, intercambio metal-halógeno (por ejemplo, litio-halógeno) (con o sin una adición posterior de agentes a base de zinc a base de boro, de silicio, de estaño, de zinc o a base de magnesio), preparación del reactivo de Grignard, reacción de Sandmeyer o acoplamiento cruzado con un agente dimetaloide (p. ej., reacción de borilación de Miyaura). En el Esquema 2 se muestran ejemplos no limitantes de preparación de **A** (reacción de Sandmeyer e intercambio de halógeno de litio para preparar **E**, y reacción de borilación de Miyaura para preparar **G**).

**[0113]** Un compuesto de fórmula **B** puede prepararse según cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, reacción de Biginelli seguida de oxidación del derivado de 2-aminodihidropirimidina resultante. Alternativamente, se puede utilizar un enfoque sintético descrito en el Esquema 3 para acceder a un compuesto de fórmula **B**.

Esquema 3: Preparación de electrófilo **B**, p. ej., y **B**, es decir **L** protegido por **N**

60

65

- [0114]** Como se muestra en el Esquema 3, un compuesto de fórmula **H** puede sufrir condensación con un compuesto de fórmula **I** para dar un compuesto de fórmula **J**. El grupo amino del derivado de 2-aminopirimidina **J** puede entonces protegerse (P = un grupo N-protector divalente, dos grupos protectores de *N* monovalentes, o un grupo N-protector monovalente y un hidrógeno) para proporcionar un compuesto de fórmula **K**. El grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula **K** puede luego convertirse en un halógeno en el compuesto de fórmula **L** según cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, usando reactivos deshidratantes-halogenantes (por ejemplo,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ , ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , y variantes de bromación o yodación de los mismos). Alternativamente, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **K** se puede convertir en un pseudohalógeno en el compuesto de fórmula **L** usando reactivos, por ejemplo,  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{PhNTf}_2$ ,  $\text{PhNNf}_2$  o  $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2\text{Cl}$ , y, opcionalmente, una base (por ejemplo,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$  o piridina) y/o catalizador (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina). El grupo *N*-protector P puede eliminarse del compuesto **L** antes o después del acoplamiento cruzado mostrado en el Esquema 1 según métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999)).
- [0115]** En las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos hidroxi, amino, tio o carboxi) para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los expertos en la técnica conocen la incorporación de tales grupos y los métodos necesarios para introducirlos y eliminarlos (por ejemplo, Greene, *supra*). El paso de desprotección puede ser el paso final de la síntesis. Los materiales de partida usados en cualquiera de los esquemas anteriores se pueden adquirir o preparar mediante métodos descritos en la literatura química, o mediante adaptaciones de los mismos, usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. El orden en el que se realizan los pasos puede variar dependiendo de los grupos introducidos y los reactivos utilizados, pero resultará evidente para los expertos en la técnica.
- [0116]** Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (lb) o (Vb), o cualquiera de los intermedios descritos en los esquemas anteriores, pueden derivatizarse adicionalmente usando uno o más métodos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos pueden implicar reacciones de sustitución, oxidación o reducción. Estos métodos también se pueden usar para obtener o modificar compuestos de fórmula (lb) o (Vb), o cualquier intermedio anterior modificando, introduciendo o eliminando grupos funcionales apropiados. Los enfoques de sustitución particulares incluyen procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, tioacilación, halogenación, sulfonilación, nitración, formilación, hidrólisis y acoplamiento. Estos procedimientos se pueden utilizar para introducir un grupo funcional en la molécula original (por ejemplo, la nitración o sulfonilación de anillos aromáticos) o para acoplar dos moléculas (por ejemplo, para acoplar una amina a un ácido carboxílico para producir una amida; o para formar un enlace carbonocarbono entre dos heterociclos). Por ejemplo, los grupos alcohol o fenol se pueden convertir en grupos éter acoplando un fenol con un alcohol en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano en presencia de una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) y un agente deshidratante (por ejemplo, dietil-, diisopropil-, o dimetilazodicarboxilato). Alternativamente, los grupos éter se pueden preparar mediante desprotonación de un alcohol, usando una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio) seguido de la adición de un agente alquilante (por ejemplo, un haluro de alquilo o un alquilsulfonato).
- [0117]** En otro ejemplo, se puede alquilar una amina primaria o secundaria usando un proceso de alquilación reductiva. Por ejemplo, la amina se puede tratar con un aldehído y un borohidruro (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, o un alcohol, por ejemplo, etanol) y, cuando sea necesario, en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido acético).
- [0118]** En otro ejemplo, se pueden generar grupos -OH a partir del correspondiente éster, ácido, cloruro de ácido o aldehído mediante reducción con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un hidruro metálico complejo, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano).
- [0119]** En otro ejemplo, los grupos hidroxi (incluidos los grupos OH fenólicos) se pueden convertir en grupos salientes, por ejemplo, átomos de halógeno o grupos sulfoniloxy (por ejemplo, alquilsulfoniloxy, por ejemplo, trifluorometilsulfoniloxy, o arilsulfonilo, por ejemplo, p -toluenosulfoniloxy) usando condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un alcohol alifático con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano) para producir el cloruro de alquilo correspondiente. También se puede usar una base (por ejemplo, trietilamina) en la reacción.
- [0120]** En otro ejemplo, los grupos éster se pueden convertir en el ácido carboxílico correspondiente mediante hidrólisis catalizada por ácido o base dependiendo de la naturaleza del grupo éster. La hidrólisis catalizada por ácido se puede lograr mediante tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente, por ejemplo, dioxano). La hidrólisis catalizada por bases se puede lograr mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio en un alcohol acuoso, por ejemplo, metanol).
- [0121]** En otro ejemplo, los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos pueden someterse a intercambio halógeno-metal mediante tratamiento con una base (por ejemplo, una base de litio, por ejemplo, *n*-butil o *t*-butil litio) opcionalmente a una temperatura baja (por ejemplo, - 78°C) en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) y luego la mezcla se puede inactivar con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Así, por ejemplo, se puede introducir un grupo formilo utilizando dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes halógenos aromáticos también pueden

someterse a reacciones catalizadas por paladio para introducir grupos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, ésteres, sustituyentes ciano o amino.

5 [0122] En otro ejemplo, los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos pueden participar en una variedad de reacciones catalizadas por metales para introducir grupos funcionales alternativos, por ejemplo, aminas, amidas, éteres, tioles, grupos arilo o grupos heteroarilo.

10 [0123] Los enfoques de oxidación particulares incluyen deshidrogenaciones y aromatización, y la adición de oxígeno a ciertos grupos funcionales. Por ejemplo, se pueden preparar grupos aldehído mediante oxidación del alcohol correspondiente usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede tratar un alcohol con un agente oxidante (por ejemplo, el reactivo de Dess-Martin) en un disolvente (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano). Se pueden usar condiciones oxidantes alternativas, por ejemplo, tratamiento con cloruro de oxalilo y una cantidad activadora de dimetilsulfóxido y enfriamiento posterior mediante la adición de una amina (por ejemplo, trietilamina). Tal reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano) y en condiciones apropiadas (por ejemplo, enfriamiento por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, hasta -78°C seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente). En otro ejemplo, los átomos de azufre se pueden oxidar al sulfóxido o sulfona correspondiente usando un agente oxidante (por ejemplo, un peroxiácido, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico) en un disolvente inerte (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano) a aproximadamente temperatura ambiente.

15 [0124] Los enfoques de reducción particulares incluyen la eliminación de átomos de oxígeno de grupos funcionales particulares, la saturación (o saturación parcial) de compuestos insaturados que incluyen anillos aromáticos. Por ejemplo, se pueden generar alcoholes primarios a partir del éster o aldehído correspondiente mediante reducción, usando un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente, por ejemplo, metanol). 20 Alternativamente, se pueden generar grupos -OH a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante reducción, usando un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano). En otro ejemplo, un grupo nitrógeno se puede reducir a una amina mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, paladio sobre un soporte sólido, por ejemplo, carbono) en un disolvente (por ejemplo, un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, o un alcohol, por ejemplo, metanol), o por reducción química usando un metal (por ejemplo, estaño o hierro) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico). En un ejemplo adicional, se puede obtener una amina mediante reducción de un nitrilo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, paladio sobre un soporte sólido, por ejemplo, carbono), o níquel Raney en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) y en condiciones adecuadas (por ejemplo, enfriando por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, hasta -78°C, o calentando, por ejemplo, a reflujo).

### 35 Composiciones farmacéuticas

40 [0125] Los compuestos usados en los métodos descritos en el presente documento se formulan preferiblemente en composiciones farmacéuticas para administración a sujetos humanos en una forma biológicamente compatible adecuada para administración *in vivo*. Las composiciones farmacéuticas normalmente incluyen un compuesto como se describe en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 [0126] Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en forma de base libre, en forma de sales, zwitteriones, solvatos o como profármacos, o composiciones farmacéuticas de los mismos. Todas las formas están dentro del alcance de la invención. Los compuestos, sales, zwitteriones, solvatos, profármacos o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a un paciente en una variedad de formas dependiendo de la vía de administración seleccionada, como entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos usados en los métodos descritos en el presente documento pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, parche, bomba o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas se formulan en consecuencia. 50 La administración parenteral incluye modos de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópica. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

55 [0127] Para uso humano, un compuesto de la invención se puede administrar solo o en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de compuestos de Fórmula (Ib) o (Vb) en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

60 [0128] Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que pueden contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, el ingrediente activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (por ejemplo, solución salina normal), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, polvos, pastillas, sobres, elixires,

suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes y cápsulas de gelatina blanda y dura. Como se sabe en la técnica, el tipo de diluyente puede variar dependiendo de la vía de administración prevista. Las composiciones resultantes pueden incluir agentes adicionales, por ejemplo, conservantes.

5 **[0129]** El excipiente o vehículo se selecciona en función del modo y vía de administración. Los vehículos farmacéuticos adecuados, así como las necesidades farmacéuticas para su uso en formulaciones farmacéuticas, se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005), un texto de referencia muy conocido en este campo, y en la USP/NF (Farmacopea de Estados Unidos y Formulario Nacional). Ejemplos de excipientes adecuados son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato 10 cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes, por ejemplo, talco, esteаратo de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes, por ejemplo, hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Otros excipientes 15 exemplares se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.<sup>a</sup> edición, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2009).

20 **[0130]** Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera convencional, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Los métodos bien conocidos en la técnica para preparar formulaciones se encuentran, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.<sup>a</sup> edición, Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005) y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. La formulación y preparación de tales 25 composiciones es bien conocida por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula inferior a 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede 30 ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

### 30 *Dosis*

35 **[0131]** La dosificación del compuesto para uso en los métodos descritos en el presente documento, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, o sus composiciones farmacéuticas, puede variar dependiendo de muchos factores, por ejemplo, las propiedades farmacodinámicas del compuesto; el modo de administración; la edad, salud y peso del destinatario; la naturaleza y extensión de los síntomas; la frecuencia del tratamiento y el tipo de tratamiento concurrente, si corresponde; y la tasa de eliminación del compuesto en el animal a tratar. Un experto en la técnica puede 40 determinar la dosis apropiada basándose en los factores anteriores. Los compuestos para uso en los métodos descritos en el presente documento se pueden administrar inicialmente en una dosis adecuada que se puede ajustar según sea necesario, dependiendo de la respuesta clínica. En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Una dosis tan 45 eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente.

50 **[0132]** Un compuesto de la invención se puede administrar al paciente en una dosis única o en dosis múltiples. Cuando se administran múltiples dosis, las dosis pueden estar separadas entre sí por, por ejemplo, 1-24 horas, 1-7 días, 1-4 semanas o 1-12 meses. El compuesto se puede administrar según un programa o el compuesto se puede administrar sin un programa predeterminado. Un compuesto activo puede administrarse, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 veces al día, cada 2.<sup>o</sup>, 3.<sup>o</sup>, 4.<sup>o</sup>, 5.<sup>o</sup>, o 6.<sup>o</sup> día, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 veces por semana, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces por mes, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 veces al año. Debe entenderse que, para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

55 **[0133]** Si bien el médico tratante decidirá en última instancia la cantidad y el régimen de dosificación apropiados, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede ser, por ejemplo, una dosis diaria total de, por ejemplo, entre 0,05 mg y 3000 mg de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. Alternativamente, la cantidad de dosificación se puede calcular utilizando el peso corporal del paciente. Dichos intervalos de dosis pueden incluir, por ejemplo, entre 10 y 1000 mg (por ejemplo, 50 y 800 mg). En algunas formas de realización, se administran 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg del compuesto.

60 **[0134]** En los métodos descritos en el presente documento, el período de tiempo durante el cual se administran múltiples dosis de un compuesto de la invención a un paciente puede variar. Por ejemplo, en algunas formas de realización se administran dosis de los compuestos de la invención a un paciente durante un período de tiempo que es de 1 a 7 días; 1-12 semanas; o 1-3 meses. En otras formas de realización, los compuestos se administran al paciente durante un período de tiempo que es, por ejemplo, de 4 a 11 meses o de 1 a 30 años. En otras formas de realización, los compuestos se administran a un paciente al inicio de los síntomas. En cualquiera de estas formas de realización, la cantidad de compuesto

que se administra puede variar durante el período de administración. Cuando un compuesto se administra diariamente, la administración puede ocurrir, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 veces por día.

*Formulaciones*

5

**[0135]** Un compuesto identificado como capaz de tratar cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento, utilizando cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, puede administrarse a pacientes o animales con un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en forma de dosificación unitaria. Los compuestos químicos para uso en tales terapias pueden producirse y aislarse mediante cualquier técnica estándar conocida por aquellos en el campo de la química medicinal. Se puede emplear la práctica farmacéutica convencional para proporcionar formulaciones o composiciones adecuadas para administrar el compuesto identificado a pacientes que padecen una enfermedad en la que se produce necrosis. La administración puede comenzar antes de que el paciente presente síntomas.

15

**[0136]** Las rutas ejemplares de administración de los compuestos (por ejemplo, los compuestos que tienen la fórmula (Ib) o (Vb)), o composiciones farmacéuticas de los mismos, utilizadas en la presente invención incluyen oral, sublingual, bucal, transdérmica, intradérmica, intramuscular, parenteral, intravenosa, administración intraarterial, intracraneal, subcutánea, intraorbitaria, intraventricular, intraespinal, intraperitoneal, intranasal, por inhalación y tópica. Deseablemente los compuestos se administran con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento formuladas para el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento también son parte de la presente invención.

20

*Formulaciones para administración oral*

25

**[0137]** Las composiciones farmacéuticas contempladas por la invención incluyen aquellas formuladas para administración oral ("formas de dosificación oral"). Las formas de dosificación oral pueden ser, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, una solución o suspensión líquida, un polvo o cristales líquidos o sólidos, que contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato cálcico, cloruro sódico, lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico o fosfato sódico); agentes granulantes y desintegrantes (por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábica, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes tampón y similares.

40

**[0138]** Las formulaciones para administración oral también pueden presentarse como comprimidos masticables, como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (p. ej., almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Se pueden preparar polvos, granulados y gránulos usando los ingredientes mencionados anteriormente en tabletas y cápsulas de manera convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por aspersión.

45

**[0139]** Se pueden construir composiciones de liberación controlada para uso oral para liberar el fármaco activo controlando la disolución y/o la difusión de la sustancia farmacológica activa. Se puede seguir cualquiera de varias estrategias para obtener la liberación controlada y el perfil de concentración plasmática versus tiempo objetivo. En un ejemplo, la liberación controlada se obtiene mediante la selección apropiada de diversos parámetros e ingredientes de formulación, incluidos, por ejemplo, diversos tipos de composiciones y recubrimientos de liberación controlada. Los ejemplos incluyen composiciones de cápsulas o comprimidos de una o varias unidades, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas. En ciertas formas de realización, las composiciones incluyen recubrimientos poliméricos biodegradables, sensibles al pH y/o a la temperatura.

55

**[0140]** La liberación controlada por disolución o difusión se puede lograr mediante el recubrimiento apropiado de una formulación de compuestos en comprimidos, cápsulas, gránulos o granulados, o incorporando el compuesto en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, goma laca, cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poliláctico, acetato-butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona,

triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno y/o fluorocarbono halogenado.

5 **[0141]** Las formas líquidas en las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones de la presente invención para administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco. o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

10 *Formulaciones para administración bucal.*

15 **[0142]** Las dosis para administración bucal o sublingual suelen ser de 0,1 a 500 mg por dosis única, según sea necesario. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que es más adecuado para un paciente individual, y la dosis varía con la edad, el peso y la respuesta del paciente en particular. Las dosis anteriores son ejemplares del caso promedio, pero existen casos individuales en los que se ameritan dosis más altas o más bajas, y dichas dosis están dentro del alcance de esta invención.

20 **[0143]** Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, pastillas, etc. formuladas de manera convencional. Las formulaciones de fármacos líquidos adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol electrohidrodinámicos (EHD) incluirán normalmente un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido, por ejemplo, alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de compuestos de la invención. Deseablemente, este material es líquido, por ejemplo, un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la técnica conocen otros métodos de formulación de soluciones o suspensiones líquidas de fármacos adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol (véanse, por ejemplo, Biesalski, patente de EE. UU. n.º 5.112.598 y Biesalski, patente de EE. UU. n.º 5.556.611).

25 *Formulaciones para administración nasal o por inhalación*

30 **[0144]** Los compuestos también pueden formularse para administración nasal. Las composiciones para administración nasal también pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el caso de un gotero o pipeta, la dosificación se puede lograr administrando al paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante una bomba pulverizadora dosificadora.

35 **[0145]** Los compuestos pueden formularse además para administración en aerosol, particularmente en el tracto respiratorio mediante inhalación e incluyendo administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrones o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propulsor adecuado, por ejemplo, un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, díclorodifluorometano, triclorofluorometano o díclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono, u otro gas adecuado. Convenientemente, el aerosol también puede contener un tensioactivo, por ejemplo, lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada, por ejemplo, lactosa, almidón y derivados del almidón, por ejemplo, hidroxipropilmetylcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres desde los cuales se puede administrar el polvo mediante un inhalador.

40 **[0146]** Las formulaciones en aerosol generalmente incluyen una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y generalmente se presentan en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga, para usar con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario, por ejemplo, un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinada a ser desechara después de su uso. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un 45 propulsor, que puede ser un gas comprimido, por ejemplo, aire comprimido o un propulsor orgánico, por ejemplo, fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de una bomba atomizadora.

50 *Formulaciones para administración parenteral.*

55 **[0147]** Los compuestos descritos en el presente documento para uso en los métodos de la invención se pueden administrar en una formulación parenteral (por ejemplo, intravenosa o intramuscular) farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento. La formulación farmacéutica también se puede administrar por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o similar) en formas de dosificación o formulaciones que contienen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos y convencionales. En particular, las formulaciones adecuadas para

5 administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Por ejemplo, para preparar dicha composición, los compuestos de la invención pueden disolverse o suspenderse en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, agua ajustada a un pH adecuado mediante la adición de una cantidad adecuada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo. Se puede encontrar información adicional sobre formulaciones parenterales, por ejemplo, en el Formulario Nacional de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP-NF).

10

**[0148]** La formulación parenteral puede ser cualquiera de los cinco tipos generales de preparaciones identificadas por la USP-NF como adecuadas para la administración parenteral:

- 15 (1) "Droga inyectable": una preparación líquida que es una sustancia farmacológica (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ib), o (Vb)), o una solución de los mismos;
- (2) "Medicamento para inyección": la sustancia farmacológica (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ib) o (Vb)) como un sólido seco que se combinará con el vehículo estéril apropiado para la administración parenteral como un fármaco inyectable;
- 20 (3) "Emulsión inyectable de fármaco": una preparación líquida de la sustancia farmacológica (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ib) o (Vb)) que se disuelve o dispersa en un medio de emulsión adecuado;
- (4) "Suspensión inyectable de fármaco": una preparación líquida de la sustancia farmacológica (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ib) o (Vb)) suspendida en un medio líquido adecuado; y
- 25 (5) "Medicamento para suspensión inyectable": la sustancia farmacológica (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ib) o (Vb)) como un sólido seco que se combinará con el vehículo estéril apropiado para la administración parenteral como una suspensión de fármaco inyectable.

30 **[0149]** Las formulaciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones del compuesto preparado en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de ellos con o sin alcohol, y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005) y en The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36 NF31), publicado en 2013.

35

40 **[0150]** Las formulaciones para administración parenteral pueden contener, por ejemplo, excipientes, agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles, por ejemplo, polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Se pueden usar polímeros de lactida, copolímeros de lactida/glicolida o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles y biodegradables para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para compuestos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilen-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser soluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel.

45

50 **[0151]** La formulación parenteral puede formularse para una liberación rápida o para una liberación sostenida/prolongada del compuesto. Las formulaciones ejemplares para la liberación parenteral del compuesto incluyen: soluciones acuosas, polvos para reconstitución, soluciones codisolventes, emulsiones aceite/agua, suspensiones, soluciones basadas en aceite, liposomas, microesferas y geles poliméricos.

### Compuestos y composiciones para uso en métodos de tratamiento

55 **[0152]** Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de afecciones y trastornos en los que se ha implicado a Hsp90, por ejemplo, trastornos proliferativos celulares, por ejemplo, cánceres, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, tauopatías (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) y enfermedades infecciosas.

### Trastornos proliferativos celulares

60 **[0153]** Hsp90 se ha convertido en un objetivo terapéutico clave para la terapia del cáncer debido a la participación de este complejo multichaperona en diversos procesos celulares patógenos. Las proteínas cliente de Hsp90 incluyen aquellas implicadas en: leucemia mieloide aguda (Flt-3), cáncer de mama (HER2), leucemia linfocítica crónica (Zap70), leucemia mieloide crónica (Bcr-Abl o mBcrAbl), tumor del estroma gastrointestinal (c-Kit), cáncer gástrico (c-Met), glioblastoma (EGFR mutante o c-Met), cáncer de pulmón (c-Met), linfoma (NMP-ALK), melanoma (Raf-1/BRAF mutante),

5 mieloma (IGF-1R/Akt), cáncer de pulmón de células no pequeñas (EGFR mutante), cáncer de riñón (HIF-1 $\alpha$ ) y cáncer de pulmón de células pequeñas (Akt). Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de tumores cerebrales debido a sus propiedades penetrantes de la barrera hematoencefálica. Los tumores cerebrales que pueden tratarse usando compuestos de la invención incluyen glioma o meningioma, en particular, glioma (por ejemplo, glioblastoma) o neuroblastoma. Los tumores cerebrales (por ejemplo, cánceres cerebrales) que pueden tratarse usando compuestos de la invención según los métodos descritos en el presente documento pueden incluir tumores primarios (aquellos tumores que se originaron en el cerebro) y tumores metastásicos (aquellos tumores que se originaron en tejidos distintos de los tejidos del cerebro y se diseminan al cerebro). Otros trastornos proliferativos celulares que pueden tratarse mediante la inhibición de Hsp90 incluyen: leucemia mielógena crónica en fase blástica, leucemia, trastorno 10 linfoproliferativo, melanoma metastásico, mieloma múltiple (p. ej., mieloma múltiple en recaída o refractario), trastornos mieloproliferativos, cáncer de páncreas, cáncer del intestino delgado y tumor sólido. Además, se ha demostrado que las células cancerosas son más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células no patógenas. Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser tratamientos útiles para trastornos de proliferación celular.

15 **Enfermedades neurodegenerativas**

20 [0154] Los niveles elevados de Hsp90 se han implicado en trastornos neurodegenerativos. Por ejemplo, se ha demostrado una actividad aberrante de Hsp90 en tauopatías, que son afecciones caracterizadas por la acumulación de tauroteínas anormales (p. ej., Tau hiperfosforilada y agregada). Por consiguiente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y tauopatías que incluyen enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad del grano argirófilo, esclerosis lateral amiotrófica, 25 degeneración corticobasal, demencia pugisística, síndrome de Down, demencia británica familiar, degeneración del lóbulo frontal (demencia que carece de características histopatológicas distintivas), encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática, demencia frontotemporal (DFT; por ejemplo, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17)), tauopatía del hipocampo en el envejecimiento cerebral, distrofia miotónica de tipo I, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de Parkinson (p. ej., complejo parkinsonismo-demencia de Guam, parkinsonismo con demencia de Guadalupe o parkinsonismo postencefalítico), enfermedad de Pick (PiD) y parálisis 30 supranuclear progresiva. Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, por ejemplo, tauopatía (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer).

35 **Enfermedades infecciosas**

40 [0155] Hsp90 ha surgido como una diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo, infecciones virales, infecciones fúngicas e infecciones bacterianas. Muchos patógenos (por ejemplo, virus, hongos y bacterias) dependen de procesos dependientes de Hsp90 (véase, por ejemplo, Geller et al., *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, 1823:698-706, 2012). Por tanto, la inhibición de Hsp90 proporciona un beneficio terapéutico a un paciente que padece una infección que depende de la actividad de Hsp90. Por ejemplo, se demostró que un inhibidor de Hsp90 (geldanamicina) retrasa el crecimiento del virus de la influenza en cultivos celulares. Otros virus que dependen de procesos dependientes de Hsp90 incluyen los que pertenecen a las familias: Herpesviridae (p. ej., virus del herpes simple-1, virus del herpes simple-2, virus del herpes herpe-5, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi, virus de la varicela zoster o virus de Epstein-Barr), Polyomaviridae (p. ej., SV40), Poxviridae (p. ej., virus vaccinia), Reoviridae (p. ej., rotavirus), Birnaviridae (p. ej., virus de la enfermedad infecciosa de la bursitis), Picornaviridae (p. ej., poliovirus, rinovirus o coxsackievirus), Flaviviridae (p. ej., virus de la hepatitis C o virus del dengue), Arenaviridae (p. ej., virus de la coriomeningitis linfocítica), Hepeviridae (p. ej., virus de la hepatitis E), Rhabdoviridae (p. ej., virus de la estomatitis vesicular), Paramoxyviridae (p. ej., virus de la parainfluenza humana 2, virus de la parainfluenza humana 3, SV5, SV41, virus del sarampión o virus Sendai), Bunyaviridae (p. ej., virus de La Crosse), Orthomoxoviridae (p. ej., virus de la influenza A), Filoviridae (p. ej., virus del Ébola), Retroviridae (p. ej., HTLV1 o VIH1) y Hepadnaviridae (ej., virus de la hepatitis B). Los inhibidores de Hsp90 también se han utilizado *in vivo* para el tratamiento de enfermedades infecciosas fúngicas, por ejemplo, tratamiento de *Candida albicans*, *Aspergillus fumigados* o *Pneumocystis jiroveci*. Además, los inhibidores de Hsp90 también son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas, por ejemplo, micobacterias, ántrax o neumonía 45 bacteriana. En la publicación de solicitud de patente de EE. UU. 2011/0201587 se proporciona una discusión sobre las enfermedades que pueden tratarse con inhibidores de Hsp90. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar según el método descrito en el presente documento para tratar enfermedades infecciosas, por ejemplo, infecciones virales, infecciones fúngicas o infecciones bacterianas.

50 **Enfermedades Inflamatorias y Autoinmunes, Alergia**

55 [0156] Se ha demostrado que Hsp90 desempeña un papel en la presentación de antígenos, la activación de linfocitos, macrófagos, la maduración de células dendríticas y en la inducción de inflamación mediada por realzosomas. La inhibición de Hsp90 se asocia con el bloqueo de los componentes de la inflamación, por ejemplo, la reducción de la producción de citocinas y NO, así como con el bloqueo de la translocación nuclear de NF $\kappa$ B. Además, una cantidad considerable de trabajos indican que las chaperonas, como la Hsp90, pueden ser capaces de inducir la producción de citocinas proinflamatorias por parte del sistema monocitos-macrófagos y la activación y maduración de las células dendríticas a través de las vías de transducción de señales TLR2 y 4. Por tanto, aparentemente la Hsp90 puede funcionar como un potente activador del sistema inmunológico innato. De hecho, se detectaron niveles elevados de Hsp90 en el suero de

pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se han detectado autoanticuerpos y células reactivas a Hsp en pacientes con artritis reumatoide. También se observó que el efecto antiinflamatorio de la inhibición de Hsp90 reduce la inflamación de las vías respiratorias en un modelo murino de asma. Los compuestos de la invención pueden ser aplicables al tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias en un paciente. Además, el efecto antiinflamatorio de la inhibición de Hsp90 puede tener aplicación terapéutica en el tratamiento de las alergias. Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de la alergia.

#### Enfermedades cardiovasculares

10 [0157] Recientemente se ha implicado a Hsp90 en la etiología de trastornos cardiovasculares, como la aterosclerosis y la miocardiopatía. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser aplicables al tratamiento de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis o miocardiopatía).

#### Kits de la invención

15 [0158] La presente invención también proporciona kits que contienen (i) una composición farmacéutica de la invención, e (ii) instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para tratar un trastorno en un mamífero causado por la acción de Hsp90, por ejemplo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno proliferativo trastorno o una enfermedad infecciosa, como se describe en este documento. Los kits de la invención pueden incluir instrucciones que expliquen cómo 20 un profesional (por ejemplo, un médico, una enfermera, un cuidador o un paciente) puede administrar la composición contenida en ellos. La composición farmacéutica dentro del kit de la invención se puede proporcionar en un recipiente (por ejemplo, un frasco, una ampolla, un tubo o un blister). Además, los kits también pueden incluir componentes adicionales, por ejemplo, instrucciones o programas de administración para un paciente que padece una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad proliferativa y, opcionalmente, uno o varios dispositivos para administrar la 25 composición farmacéutica (por ejemplo, una jeringa).

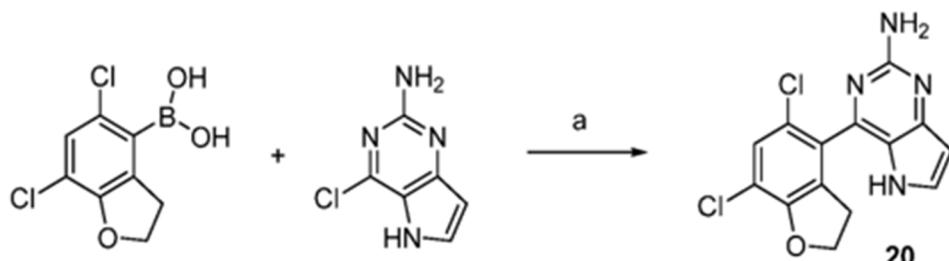
[0159] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención. No pretenden limitar la invención de ninguna manera.

#### Ejemplos

30 [0160] Los siguientes compuestos de los ejemplos no se reivindican en las reivindicaciones adjuntas y están presentes únicamente con fines ilustrativos: compuestos 1, 2, 9, 11, 12, 14, 16, 17, 19, 25-27, 34-39, 44-48, 57, 78, 79 (como se etiqueta en los ejemplos).

35 **Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos de la invención.**

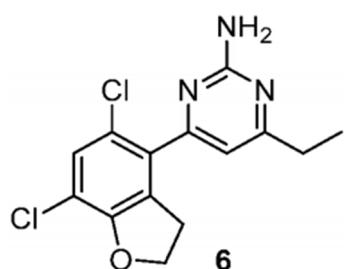
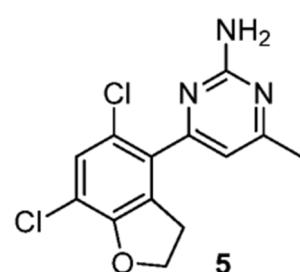
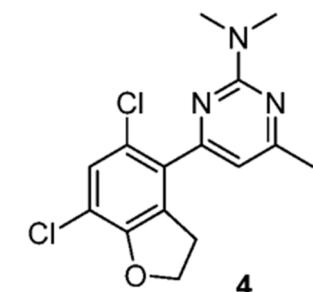
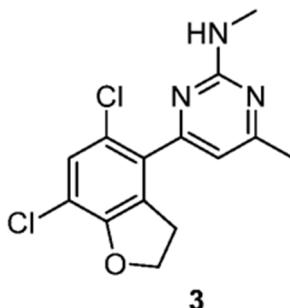
[0161]



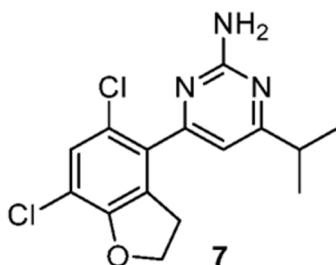
Esquema 1. Reactivos y condiciones: (a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano/H<sub>2</sub>O (9/5), 90 °C, 72%.

50 [0162] **4-(5,7-Dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (20).** Una mezcla de ácido 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilborónico (233 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (219 mg, 1,3 mmol), carbonato de sodio (318 mg, 3,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio y dioxano/agua (9/5, 14 ml) se agitó a 90 °C en una atmósfera de argón durante 20 h., y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con salmuera (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (100/0 a 30/70, 15 min) para dar un producto en forma de un sólido blanco (230 mg, 72%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (s, 1H), 7,45 (t, J = 3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,71 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,94 (m, 1H); CLEM [M + H]<sup>+</sup>: 321,0 (calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>, N<sub>4</sub>O + H]<sup>+</sup>: 321,0).

60 [0163] Los siguientes compuestos de la invención se han preparado según el procedimiento descrito en el presente documento.



5

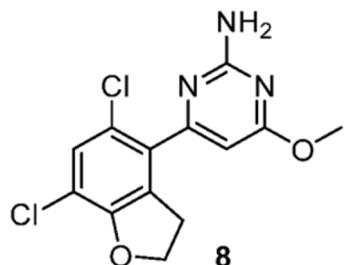


10

[0168] **4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-isopropilpirimidin-2-amina (7).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,69 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 3,27 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 2,87 (m, 1H), 1,28 (d,  $J = 7$  Hz, 6H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 324,02 (calculado para  $[\text{C}15\text{H}15\text{Cl}_2, \text{N}3\text{O} + \text{H}]^+$ : 324,06).

15

20

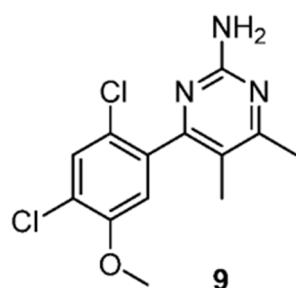


25

[0169] **4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-metoxipirimidin-2-amina (8).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,68 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,25 (t,  $J = 9$  Hz, 2H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 311,87 (calculado para  $[\text{C}13\text{H}11\text{Cl}_2\text{N}3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 312,02).

30

35



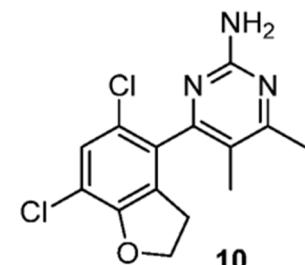
40

45

[0170] **4-(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)-5,6-dimetilpirimidin-2-amina(9).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

50

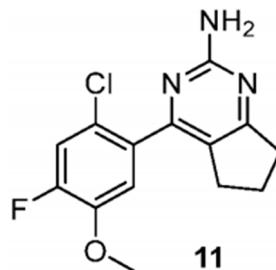
55



60

[0171] **4-(5,7-Dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5,6-dimetilpirimidin-2-amina(10).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,69 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

65



15 [0172] **4-(2-chloro-4-fluoro-5-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (11).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 2,72 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,08 (m, 2H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 294,2 (calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 294,07).



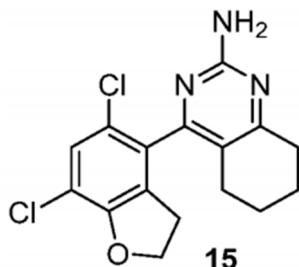
30 [0173] **4-(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina(12).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,72 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,08 (m, 2H).



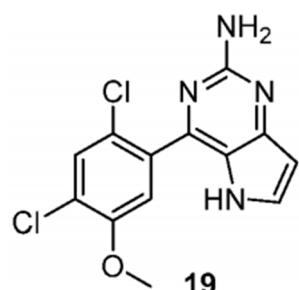
45 [0174] **4-(5,7-Dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina(13).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,99-2,81 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 2H).



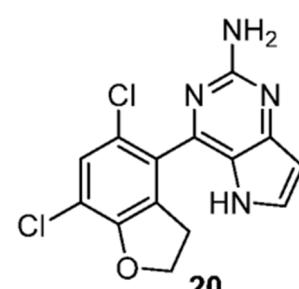
65 [0175] **4-(2,4-dicloro-5-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (14).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,13 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 2,91 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 2,80 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 2,71 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,08 (m, 2H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 367,1 (calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ : 367,10).



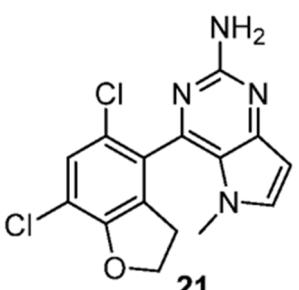
[0176] **4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina (15).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,69 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 336,1 (calculado para  $[\text{C}16\text{H}15\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 336,06).



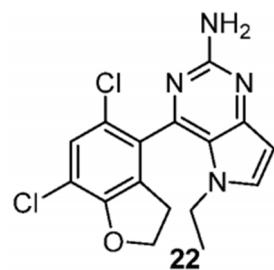
[0177] **4-(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (19).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).



[0178] **4-(5,7-Dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (20).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,45 (t,  $J = 3$  Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,71 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,94 (m, 1H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 321,0 (calculado para  $[\text{C}14\text{H}10\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ : 321,0). El espectro de  $^1\text{H}$  RMN se muestra en la Figura 1.



[0179] **4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (21).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32 (s, 1H), 7,22 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 6,36 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,91 (m, 1H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 335,0 (calculado para  $[\text{C}15\text{H}12\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ : 335,04).

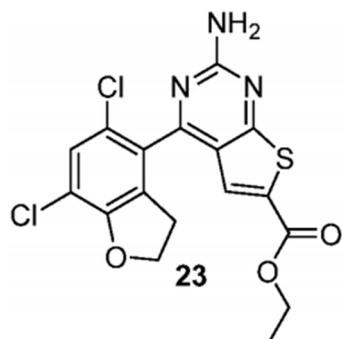


[0180] **4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-etyl-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (22).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (m, 2H), 6,40 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 3,72 (d,  $J$  = 7 Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,14 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 349,1 (calculado para  $[\text{C}16\text{H}14\text{Cl}2\text{N}4\text{O} + \text{H}]^+$ : 349,05).

15

20

25

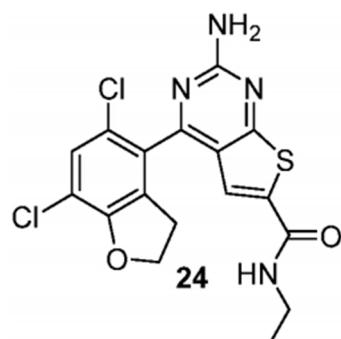


[0181] **Etil-2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato (23).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,38 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 410,0 (calculado para  $[\text{C}17\text{H}13\text{Cl}2\text{N}3\text{O}3\text{S} + \text{H}]^+$ : 410,01).

35

40

45



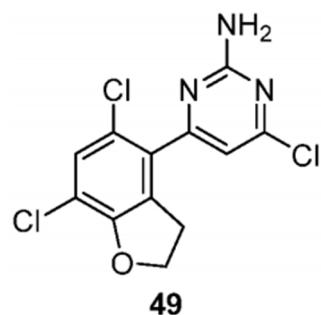
[0182] **2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-N-etylthieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (24).**  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,26 (t,  $J$  = 3,5 Hz, 3H); CLEM  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 409,0 (calculado para  $[\text{C}17\text{H}14\text{Cl}2\text{N}4\text{O}2\text{S} + \text{H}]^+$ : 409,02).

50

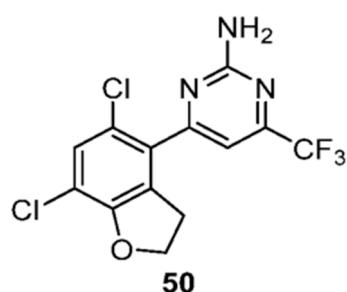
[0183] Los compuestos **34** y **36** se prepararon según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los descritos en el presente documento. Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) para los compuestos **34** y **36** se proporcionan en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

55

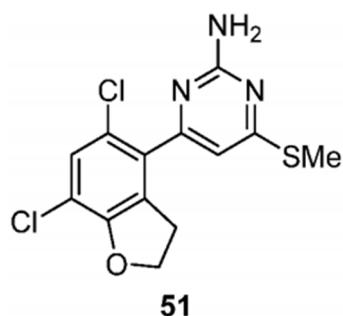
[0184] Los compuestos **40-48** se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los descritos en el presente documento.



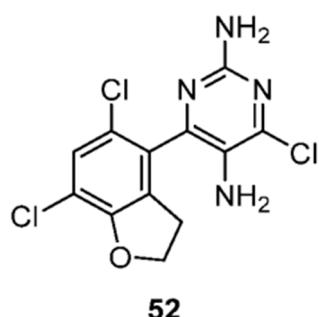
**[0185] 4-cloro-6-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)pirimidin-2-amina (49).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,48 (s, 1 H), 7,30 (s, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 4,64 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,20 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H). CLEM:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$  [M + H] $^+$ : 316,0; encontrado: 316,0.



**[0186] 4-trifluorometil-6-(5,7-dichloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)pirimidin-2-amina (50).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  7,520 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,093 (s, 1H), 4,655 (t, 2H,  $J$  = 8,8 Hz), 3,547 (s, 1H), 3,221 (t, 2H,  $J$  = 8,8 Hz). CLEM:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  [M + H] $^+$ : 350,1; encontrado: 350,0.

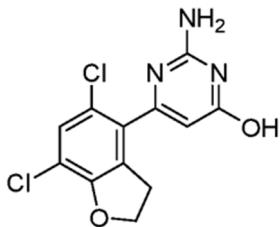


**[0187] 4-tiometil-6-(5,7-dichloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)pirimidin-2-amina (51).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  7,438 (s, 1H), 6,815 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,549 (s, 1H), 4,633 (t, 2H,  $J$  = 8,8 Hz), 3,178 (t, 2H,  $J$  = 8,8 Hz), 2,453 (s, 3H). CLEM:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$  [M + H] $^+$ : 328,2; encontrado: 328,1.



[0188] **4-cloro-6-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)pirimidin-2,5-diamina (52).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,46 (s, 1 H), 6,25 (s, 2 H), 4,67 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,15-3,07 m, 2 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 331,0; encontrado: 331,1.

5



10

15

20

25

[0189] **2-amino-6-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)pirimidin-4-ol (53).** A un matraz que contiene dioxano: NaOH 1 N acuoso. (50:50; 1 ml:1 ml) se añadió 4-cloro-6-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)pirimidin-2-amina (49) (20 mg, 0,063 mmol) y DABCO (8 mg, 0,069 mmol), a temperatura ambiente. Posteriormente la reacción se calentó a 80°C. La reacción se enfrió, se acidificó mediante la adición de HCl 1 N ac. (2 ml), se recogió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó con salmuera (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 77 % en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,39 (s, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 4,62 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,20 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 298,0; encontrado: 298,1.

30

35

40

45

50



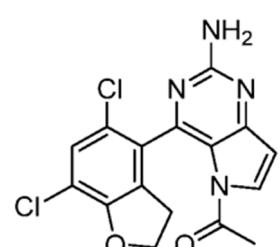
55

60

65

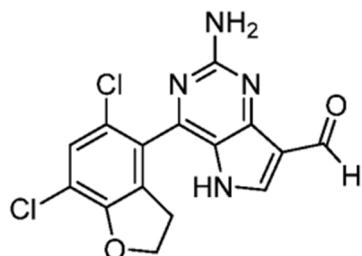
[0190] **Metil 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-5-carboxilato (54).** A un matraz que contiene 4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (20) (20 mg, 0,062 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  seco (30 mg, 0,22 mmol) y cloroformiato de metilo (0,014 ml, 0,186 mmol), a 0 °C. La reacción se dejó en agitación durante 8 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se detuvo mediante la adición de NaOH 1 N acuoso. (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se recogió en DCM (10 ml) y se lavó con solución sat.  $\text{NaHCO}$  ac. (10 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 66 % en forma de un sólido amarillo.

[0191]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,61 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 4,63 (br s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,65 (br s, 1 H), 2,85 (br s, 1 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 379,0; encontrado: 379,1.



5 [0192] **1-(2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-il)etan-1-ona (55).** A un matraz que contiene 4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (20 mg, 0,062 mmol) en DCM (1 mL) se añadieron  $K_2CO_3$  seco (30 mg, 0,22 mmol) y cloruro de acetilo (0,006 ml, 0,074 mmol), a 0 °C. La reacción se dejó en agitación durante 8 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se detuvo mediante la adición de NaOH 1 N acuoso. (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se recogió en DCM (10 ml) y se lavó con solución sat. NaHCO ac. (10 mililitros). La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 81 % en forma de un sólido amarillo.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,57 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,63 (br s, 2 H), 3,45 (br s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,85 (br s, 1 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{12}Cl_2N_4O_2$   $[M+H]^+$ : 363,0; encontrado: 363,1.

10

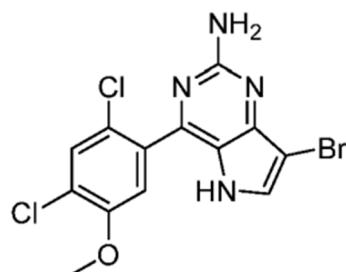


56

25 [0193] **2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbaldehído (56).** A un matraz que contenía THF seco (2 ml), se añadieron DMF seco (0,1 ml) y  $POCl_3$  (0,015 ml, 0,16 mmol), a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, en atmósfera de argón, tras lo cual se añadió 4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (20 mg, 0,062 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota. La reacción se dejó en agitación durante 8 h calentando a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la reacción NaOH 1 N acuoso (2 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con solución sat. NaHCO ac. (20 mL). La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 58 % en forma de un sólido blanco.

30

35 [0194]  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10,05 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 4,63 (br s, 2 H), 3,31 (br s, 1 H), 2,85 (br s, 1 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{10}Cl_2N_4O_2$   $[M+H]^+$ : 349,0; encontrado: 349,1.



57

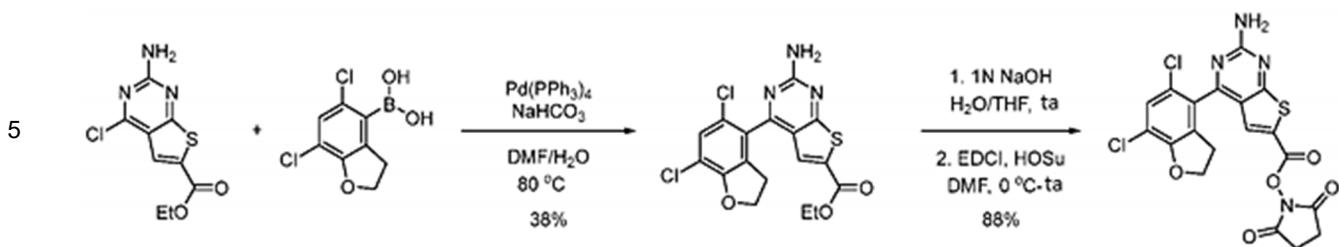
50 [0195] **7-bromo-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (57).** A un matraz que contiene 4-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (20 mg, 0,065 mmol) en  $AcOH:tBuOH$  (50:50, 0,5 mL:0,5 mL) se añadieron LiBr (18 mg, 0,22 mmol) y  $Br_2$  (0,011 mL, 0,22 mmol), a 0 °C. La reacción se dejó en agitación durante 8 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con solución sat. NaHCO ac. (3 x 20 ml) y  $Na_2S_2O_3$  (10 % en peso acuoso, 20 ml). La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 56 % en forma de un sólido amarillo.

55

60 [0196]  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 7,75 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,24 (s, 2 H), 3,86 (s, 3H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $C_{13}H_9BrCl_2N_4O$   $[M+H]^+$ : 386,9; encontrado: 387,0.

65 **Procedimiento general para la síntesis de 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamidas:**

[0197]

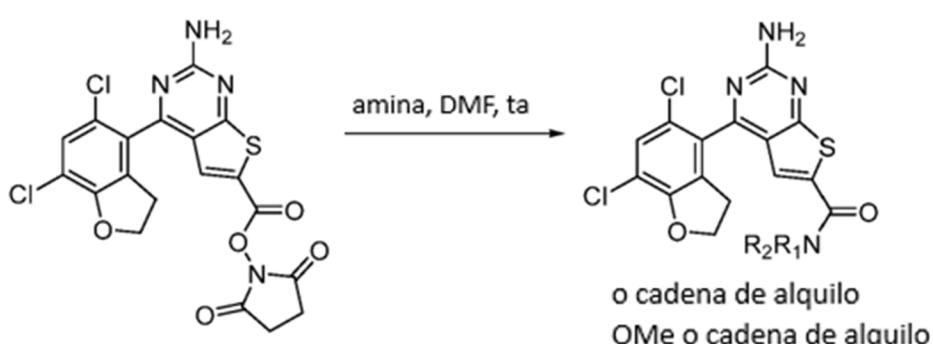


**[0198] Paso 1: Síntesis del precursor 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato.** A un matraz que contenía DMF:H<sub>2</sub>O desgasificada (50:50; 2 ml:2 ml) se añadió 2-amino-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (100 mg, 0,39 mmol), ácido (5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)borónico (91 mg, 0,39 mmol), NaHCO (82 mg, 0,98 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 0,02 mmol), en ta. Posteriormente, la reacción se calentó a 80 °C durante 8 h en una atmósfera de argón. La reacción se enfrió, se recogió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo se obtuvo con un rendimiento del 38 % en forma de un sólido amarillo.

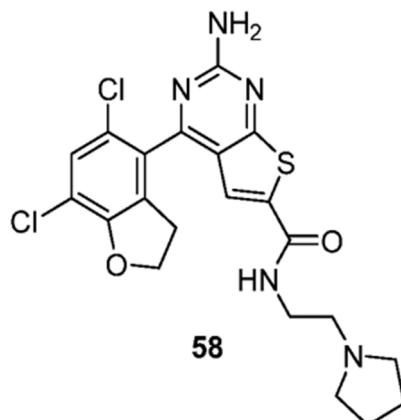
**[0199]** Se disolvió 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) en THF (1 mL) y al matraz se le añadió NaOH 1 N acuoso (1 mililitro). La reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se enfrió a 0 °C y se acidificó mediante la adición de HCl 1 N acuoso (2 ml), lo que dio como resultado la formación de un precipitado blanco, que se filtró y se secó, proporcionando ácido 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico con rendimiento cuantitativo, sin purificación adicional. El filtrado (57 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DMF seco (1 ml), se enfrió a 0 °C y al recipiente de reacción se le añadieron N-hidroxisuccinimida (23 mg, 0,2 mmol) y HCl de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38 mg, 0,2 mmol). La reacción se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente durante 8 h. La solución se recogió en DCM (20 ml) y se lavó con solución sat. NH<sub>4</sub>Cl ac. (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 88%.

**Paso 2: Procedimiento general para la formación de amidas:**

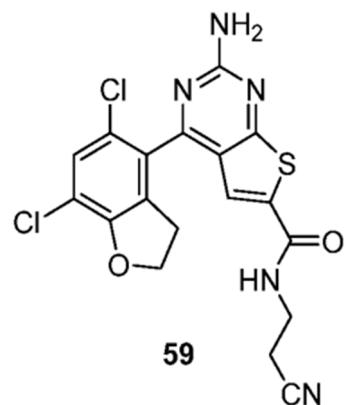
**[0200]**



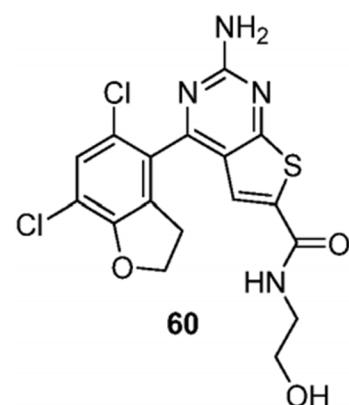
**[0201]** A un matraz que contiene el 2-amino-4-(5,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il (10 mg, 0,02 mmol) se añadió DMF seca (0,5 ml), seguido de la adición de una amina (3 eq., 0,06 mmol) (por ejemplo, amoníaco, amina primaria o amina secundaria). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h, después de lo cual se recogió en DCM (5 ml) y se lavó con solución sat. NH<sub>4</sub>Cl ac. (3 x 5 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). Las amidas resultantes se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes.



20 [0202] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)ethyl)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (58).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 8,79 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 4,67 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,44-3,11 (m, 6 H), 2,90-2,75 (m, 4 H), 1,77-1,73 (m, 4 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$ : 478,1; encontrado: 478,1

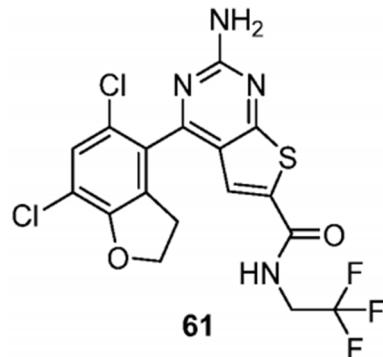


40 [0203] 2-amino-N-(2-cianoethyl)-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (59).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 8,94 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,34 (s, 2 H), 4,69 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,46-3,41 (m, 2 H), 3,23-3,15 (m, 1 H), 3,03-2,97 (m, 1 H), 2,76 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$ : 434,0; encontrado: 434,1.



60 [0204] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)-N-(2-hidroxietil)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (60).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 8,57 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H), 7,59 (s, 2 H), 7,26 (s, 2 H), 4,73 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H), 4,67 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,46-3,41 (m, 2 H), 3,26-3,12 (m, 3 H), 3,03-2,94 (m, 1 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [M+H] $^+$ : 425,0; encontrado: 425,1.

5

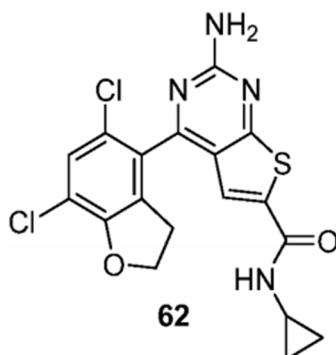


10

**[0205] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (61).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 9,18 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,38 (s, 2 H), 4,69 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 4,12-4,03 (m, 2 H), 3,26-3,18 (m, 1 H), 3,03-2,94 (m, 1 H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ : 463,0; encontrado: 463,1.

20

25

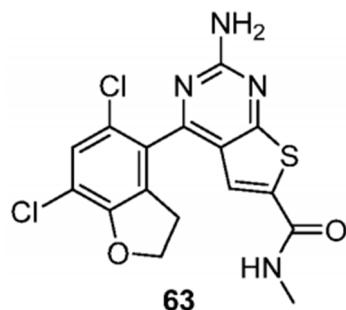


30

**[0206] 2-amino-N-ciclopropil-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (62).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 8,54 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,29 (s, 2 H), 4,68 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,26-3,18 (m, 1 H), 3,03-2,94 (m, 1 H), 2,81-2,71 (m, 1 H), 0,75-0,61 (m, 2 H), 0,55 -0,40 (m, 2 H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ : 421,0; encontrado: 421,1.

40

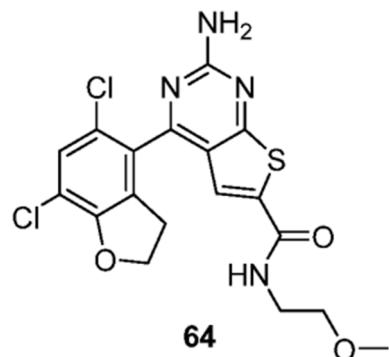
45



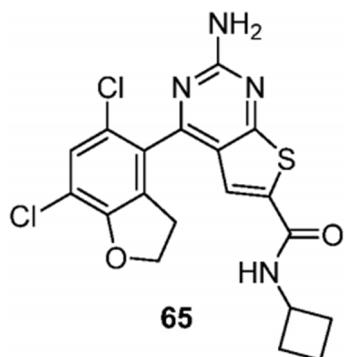
50

60

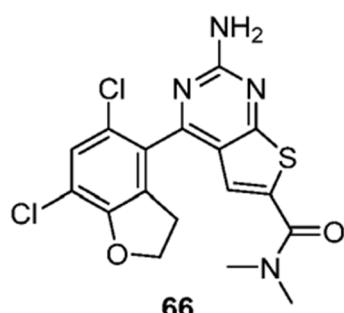
65



[0208] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-N-(2-methoxetyl)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (64).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 8,51-8,41 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 4,67 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,23-3,10 (m, 4 H), 3,03-2,91 (m, 2 H), 2,72-2,67 (m, 3 H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [M+H] $^+$ : 439,0; encontrado: 439,1.



[0209] 2-amino-N-ciclobutil-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (65).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 8,68 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 4,67 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 4,33-4,26 (m, 1 H), 3,23-3,18 (m, 1 H), 3,03-2,91 (m, 1 H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 2H), 0,90-0,78 (m, 1H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$ : 435,0; encontrado: 435,1.



[0210] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-N,N-dimethylthieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (66).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,54 (s, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 4,66 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,23-2,90 (m, 5 H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$ : 409,0; encontrado: 409,1.

5

10

15

20

25

30

35

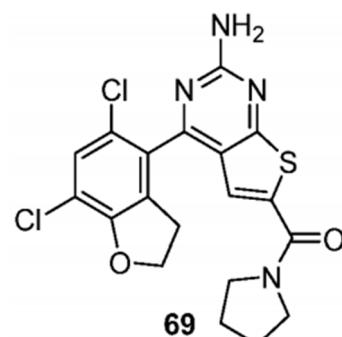
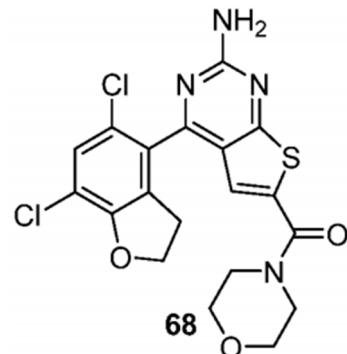
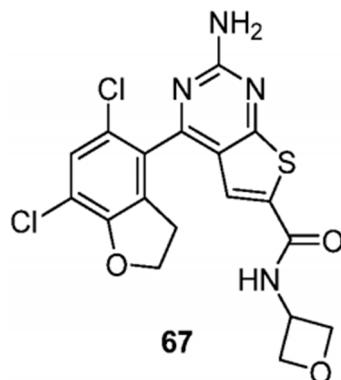
40

45

50

60

65

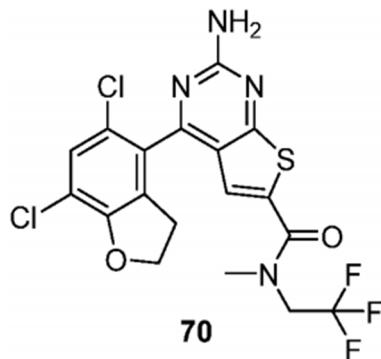


**[0211] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (67).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 9,17 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,31 (s, 2 H), 4,97-4,90 (m, 1 H), 4,75-4,65 (m, 4 H), 4,55-4,45 (m, 2 H), 3,20-3,11 (m, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 437,0; encontrado: 437,1.

**[0212] (2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidin-6-il)(morpholino)metanona (68).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,54 (s, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 4,66 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,59 (br s, 8 H), 3,26-3,21 (m, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 451,0; encontrado: 451,1.

**[0213] (2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pirimidin-6-il)(pirrolidin-1-il)metanona (69).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,54 (s, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 4,66 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,68-3,64 (m, 2 H), 3,44 (br s, 2 H), 3,26-3,16 (m, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H), 1,91-1,76 (m, 4 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 435,0; encontrado: 435,1.

5



10

15

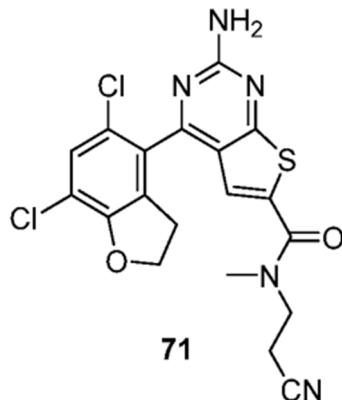
**[0214] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (70).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,54 (s, 1 H), 7,33 (s, 3 H), 4,66 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 4,41-4,28 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,26-3,16 (m, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 477,0; encontrado: 477,1.

20

25

30

35



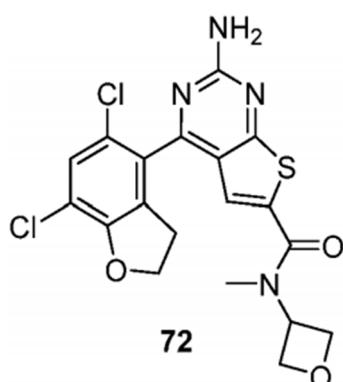
40

**[0215] 2-amino-N-(2-cianoetil)-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)-N-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (71).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,54 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 4,66 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 3,69 (br s, 2 H), 3,26-3,16 (m, 4 H), 3,02-2,92 (m, 1 H), 2,82-2,70 (m, 2 H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 448,0; encontrado: 448,1.

45

50

55

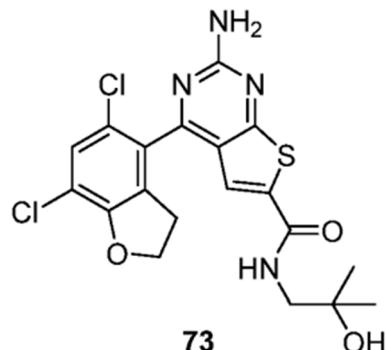


60

**[0216] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (72).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,55 (s, 1 H), 7,26 (s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 5,21-5,16 (m, 1 H), 4,69-4,60 (m, 6 H), 3,26-3,14 (m, 4 H), 3,02-2,92 (m, 1 H). HPLC/MS: m/z calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 451,0; encontrado: 451,1.

65

5



10

15

**[0217] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)thieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (73).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 8,44 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 4,67 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 4,45 (s, 1 H), 3,21-3,12 (m, 3 H), 3,02-2,92 (m, 1 H), 1,04 (s, 6 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 453,0; encontrado: 453,1.

20

25

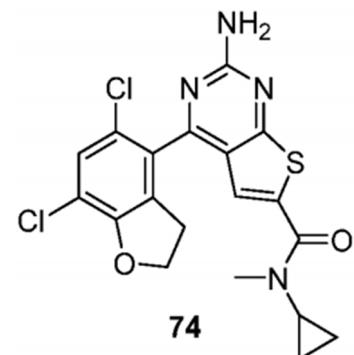
30

35

40

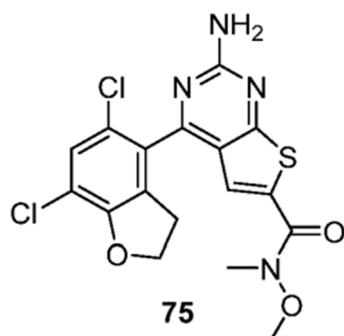
45

50



**[0218] 2-amino-N-ciclopropil-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-N-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (74).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,55 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 4,70-4,62 (m, 2 H), 3,13-3,06 (m, 1 H), 3,00-2,91 (m, 4 H), 0,80-0,72 (m, 2 H), 0,68-0,63 (m, 2 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 435,0; encontrado: 435,1.

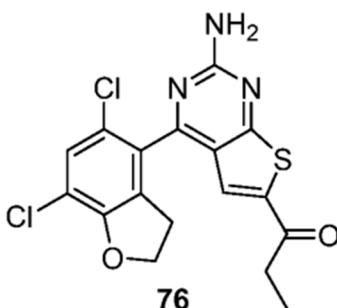
45



**[0219] 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-N-metoxi-N-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (75).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 7,57 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,37 (s, 2 H), 4,70-4,62 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,27-3,19 (m, 4 H), 3,00-2,91 (m, 1 H). HPLC/MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 425,0; encontrado: 425,1.

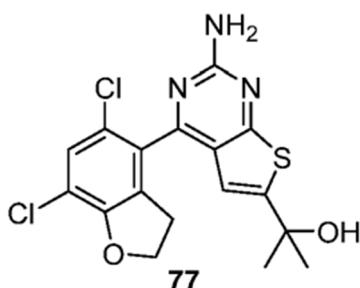
60

65



**[0220] 1-(2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-il)propan-1-ona (76).** A un matraz que contiene 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)-N-metiltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida (20 mg, 0,048 mmol) en THF seco (1 ml), se añadió EtMgBr (2,0 M en THF; 0,029 ml, 0,057 mmol), a 0 °C. La reacción se agitó durante 8 h, después de lo cual se inactivó mediante la adición de solución sat. NH<sub>4</sub>Cl acuoso (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 91 % en forma de un sólido blanco.

**[0221] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7,41 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 5,84 (br s, 2 H), 4,74-4,64 (m, 2 H), 3,87- 3,76 (m, 1 H), 3,30-3,10 (m, 3 H), 1,50-1,41 (m, 3 H). HPLC/MS: m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 394,0; encontrado: 394,1.



**[0222] 2-(2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-il)propan-2-ol (77).** A un matraz que contiene 2-amino-4-(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxilato de etilo (20 mg, 0,048 mmol) en seco A THF (1 ml) se le añadió MeMgBr (2,0 M en THF; 0,072 ml, 0,144 mmol), a 0 °C. La reacción se agitó durante 8 h, después de lo cual se inactivó mediante la adición de solución sat. NH<sub>4</sub>Cl acuoso (1 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10). El producto se obtuvo con un rendimiento del 78 % en forma de un sólido blanco.

**[0223] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6):** δ = 7,53 (s, 1 H), 6,85 (s, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,64 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,20-3,12 (m, 1 H), 3,00-2,90 (m, 1 H), 1,46 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H). HPLC/MS: m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 396,0; encontrado: 396,1.

## Ejemplo 2. Ensayos in vitro de los compuestos de la invención

### Ensayo bioquímico de Hsp90 (polarización de fluorescencia)

**[0224]** La actividad inhibidora de Hsp90 de los compuestos de la invención se evaluó usando un ensayo de polarización de fluorescencia (FP) usando geldanamicina marcada con FITC y proteína alfa-Hsp90 truncada. La medición de la actividad de unión se realizó en un lector BMG CLARIOstar® (BMG Labtech, Ortenberg, Alemania). Este ensayo es homogéneo y se realiza en placas de 384 pocillos y funciona de manera consistente con los estándares conocidos. El ensayo se validó con inhibidores de Hsp90 conocidos, por ejemplo, PU-H71 (Cl<sub>50</sub> = 60 nM), lo que concuerda con el Cl<sub>50</sub> informado (Luo et al., *supra*). Los resultados de este ensayo para los compuestos **20**, **36**, **37** y **39** y para el inhibidor de Hsp90 conocido se muestran en la Figura 4.

### Ensayo bioquímico de Hsp90 (AlphaLISA)

5 [0225] La actividad inhibidora de Hsp90 de los compuestos de la invención se evaluó usando un ensayo robusto y reproducible basado en el formato AlphaLISA desarrollado (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA; el formato del ensayo se describe, por ejemplo, en ELISA to AlphaLISA Conversion Guide., PerkinElmer, Inc., publicado en agosto de 2012). Este ensayo emplea geldanamicina biotinilada, Hsp90 marcada con His y perlas recubiertas de  $\text{Ni}^{2+}$ . Este ensayo es homogéneo y miniaturizado en placas de 384 pocillos. La medición de la actividad de unión se realizó en un lector Envision. El ensayo se validó con inhibidores de Hsp90 conocidos, incluido PU-H71 ( $\text{IC}_{50} = 60 \text{ nM}$ ), que concuerda con el  $\text{IC}_{50}$  informado (Luo et al., *supra*). Este ensayo es el ensayo principal para evaluar compuestos de la invención. En este ensayo, el compuesto **20** mostró actividad inhibidora de Hsp90 ( $\text{IC}_{50}$  de  $0,74 \pm 0,1 \mu\text{M}$ ; ver Figura 5A).

10 *Ensayos funcionales basados en células Hsp90.*

15 [0226] Las células se trataron con compuestos de la invención durante 24 h y luego se lisaron en un tampón que contenía NP-40, ortovanadato e inhibidores de proteasa. Las transferencias Western se realizaron con anticuerpos específicos de Hsp70, Hsp90 o actina (como control). La fosforilación de tau se analizó utilizando, por ejemplo, un método de Liu et al., *Biochemistry*, 49:4921-4929, 2010, con la línea celular SHSY5Y-hTau441 V337M/R406W (Loeffler et al., *J. Mol. Neurosci.*, 47:192-203, 2012). Esta línea celular representa una línea celular transfectada estable que se ha demostrado que tiene tau hiperfosforilada al sobreexpresar la isoforma de tau humana más larga, hTau441 con dos mutaciones: V337M y R<sup>406W</sup>. El ensayo funcional descrito en este documento proporciona un modelo *in vitro* de tauopatía y puede usarse para evaluar el efecto de los inhibidores de Hsp90 sobre la proteína tau fosforilada (p-Tau). En estos ensayos, el compuesto 20 mostró un aumento en la expresión de Hsp70 (ver Figura 5B), disminuciones significativas en los niveles de pTau231 a 0,1 y  $0,5 \mu\text{M}$  (ver Figura 6B) y disminuciones significativas en los niveles de pTau396 a 0,05, 0,1 y  $0,5 \mu\text{M}$  (ver Figura 6C).

25 *Ensayos de citotoxicidad*

30 [0227] La viabilidad de las células SH-SY5Y-hTau441 se determinó mediante el ensayo MTT. Como se muestra en la Figura 6A, el compuesto **20** no afectó la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-hTau441. La viabilidad de las células SH-SY5Y también se puede medir después de 24 y 48 h con el ensayo CellTiter-Glo® que mide los niveles de ATP. Además, la citotoxicidad se puede evaluar utilizando Celigo® con imágenes microscópicas de células vivas y un GE InCell Analyzer 2000 para medir múltiples resultados, incluidos marcadores de apoptosis, permeabilidad de la membrana y actividad mitocondrial.

35 *Estabilidad microsomal del hígado de ratón.*

40 [0228] La estabilidad metabólica de los compuestos de la invención se evaluó controlando su degradación en microsomas de hígado de ratón. El compuesto **20** demostró una buena estabilidad microsomal ( $T_{1/2} = 26 \text{ min}$ ).

45 *Solubilidad*

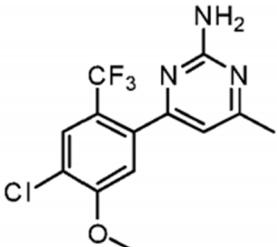
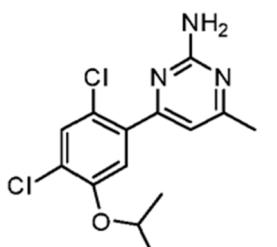
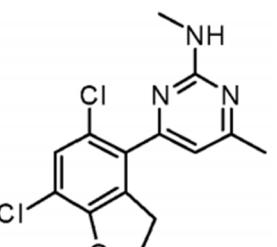
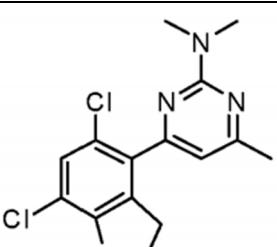
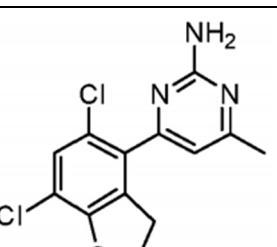
50 [0229] La solubilidad del compuesto se determinó en tampón de pH 7,4. Solubilidad acuosa mayor o igual a aproximadamente  $0,5 \mu\text{M}$  (p. ej., mayor o igual a aproximadamente  $1 \mu\text{M}$ , mayor o igual a aproximadamente  $2 \mu\text{M}$ , mayor o igual a aproximadamente  $5 \mu\text{M}$ , mayor o igual a aproximadamente  $10 \mu\text{M}$ , mayor o igual a aproximadamente  $20 \mu\text{M}$ , o mayor o igual a aproximadamente  $30 \mu\text{M}$ ) puede indicar un compuesto que tiene una solubilidad aceptable para uso médico, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. A un pH de 7,4, el compuesto presenta una solubilidad acuosa de  $30 \mu\text{M}$ .

55 *Permeabilidad celular*

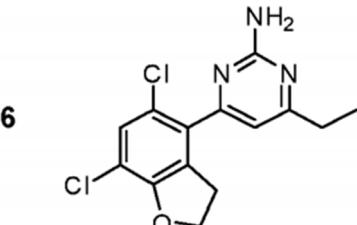
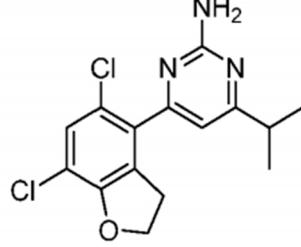
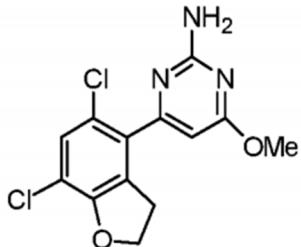
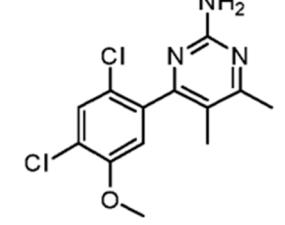
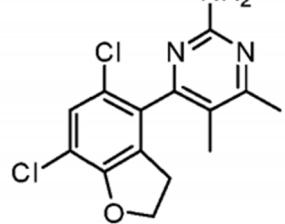
50 [0230] Los compuestos pueden evaluarse en un ensayo de permeabilidad MDR1-MDCK o un ensayo de permeabilidad Caco-2 para determinar su permeabilidad. La permeabilidad apical (A) a basal (B)  $>3 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  y la asimetría  $B \rightarrow A/A \rightarrow B < 3$  para un compuesto se consideran predictores aceptables de la penetración en el cerebro, y es poco probable que los compuestos que tienen tales propiedades sean Sustratos de glicoproteína (P-gp). El compuesto **20** ha mostrado una permeabilidad excelente en el ensayo MDR1-MDCK ( $A-B = 28 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ) con baja asimetría (asimetría  $B \rightarrow A/A \rightarrow B = 0,9$ ).

55 [0231] Los resultados de los ensayos descritos anteriormente para ciertos compuestos de la invención se resumen en la Tabla 3.

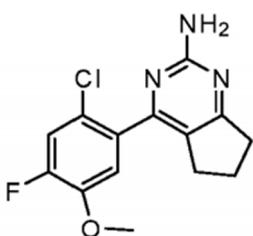
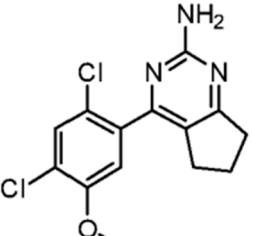
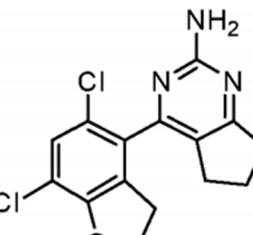
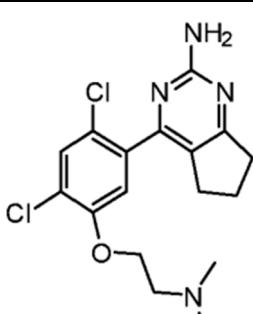
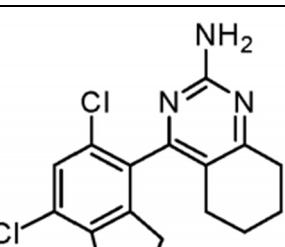
Tabla 3.

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
	317	4	60	-	
	311	4,3	60	++	
	309	3,9	46	-	
	323	4,7	37	-	
	295	3,6	60	+++	>2 veces a 0,4-1,0 µM

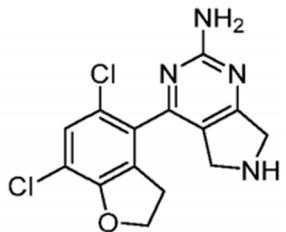
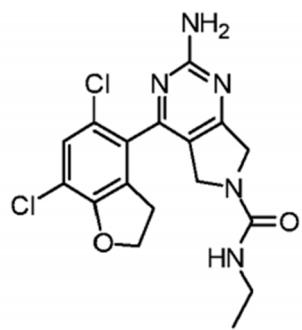
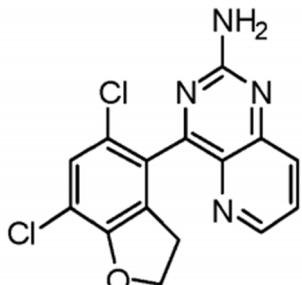
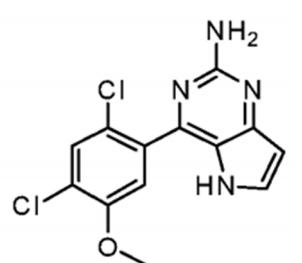
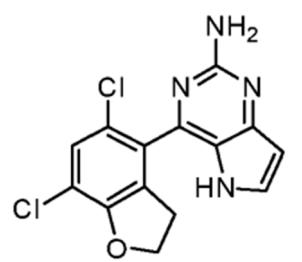
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 6	310	4,1	60	+++	$\geq 10 \mu\text{M}$
 7	324	4,5	60	+++(1)	-
 8	312	3,5	69	+++(2)	-
 9	298	3,5	60	+++(3)	1,5 veces a 1 $\mu\text{M}$
 10	310	3,9	60	+++(4)	>2 veces a 0,4 $\mu\text{M}$

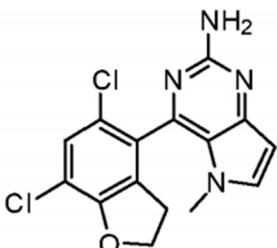
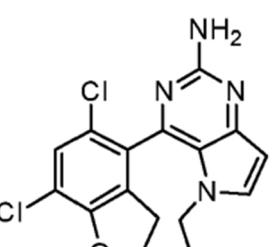
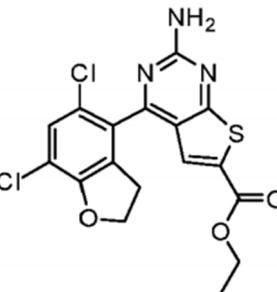
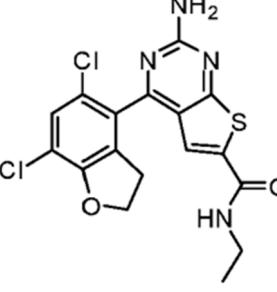
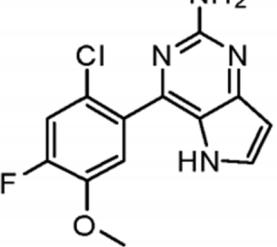
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 <b>11</b>	293	3,7	60	+	
 <b>12</b>	310	3,9	60	+++(5)	>2 veces a $\geq 10 \mu\text{M}$
 <b>13</b>	322	4,2	60	+++(6)	-
 <b>14</b>	367	4,1	63	+++	2 veces a $10 \mu\text{M}$
 <b>15</b>	336	4,5	60	+	

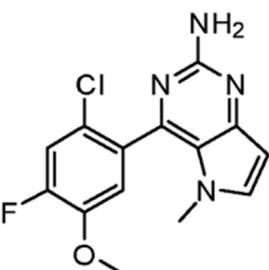
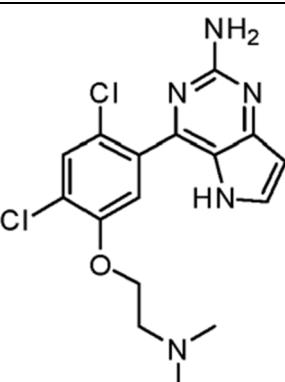
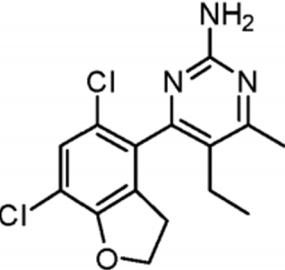
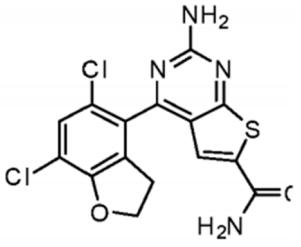
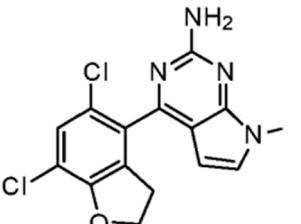
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
	323				
	394			-	
	333				
	309	3,8	72	+++	>2 veces a 0,4-1 µM
	321	4,1	72	+++	-

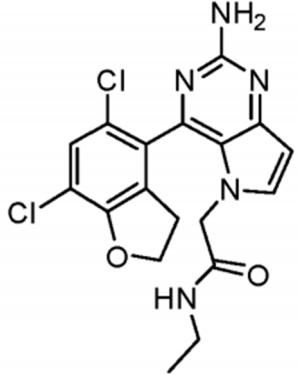
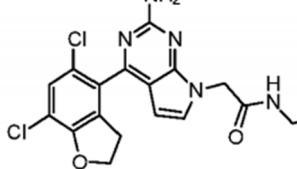
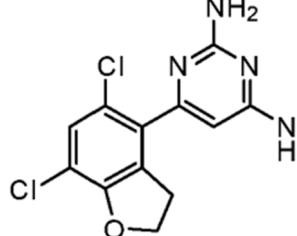
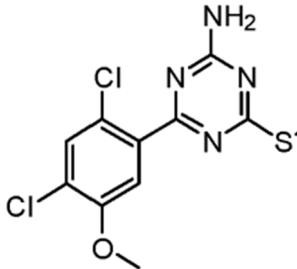
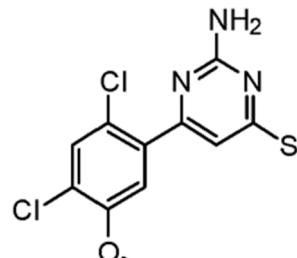
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 <b>21</b>	335	3,1	63	++	-
 <b>22</b>	349	3,4	63	+	-
 <b>23</b>	410	4,8	86	+(7)	3,3 µM
 <b>24</b>	409	4,1	89	+++	0,4 µM
 <b>25</b>	292,70	2,5	72	+(8)	1,5 veces, o ningún efecto observable

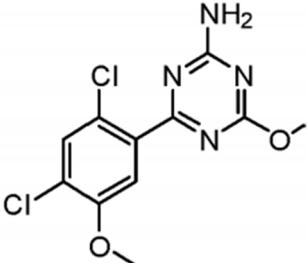
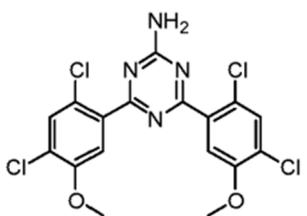
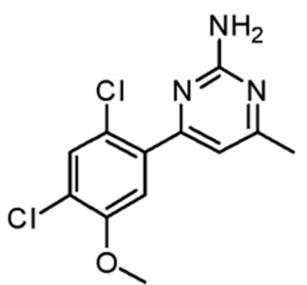
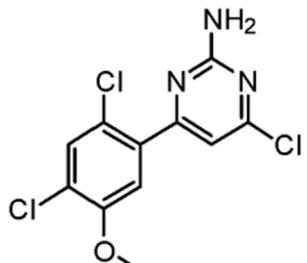
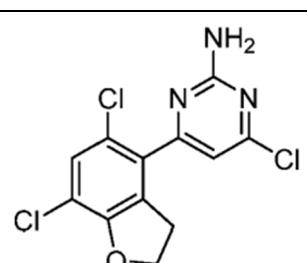
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
	306,73	2,7	63	++(9)	2 veces a 3,3 μM, o efecto no observable
	366,25	2,9	75	++	10 μM
	324,21	4,5	60	-	
	381,23	3,6	103	+++	0,4 μM
	335,19	3,4	63	-	

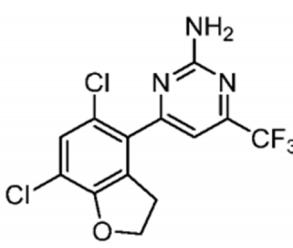
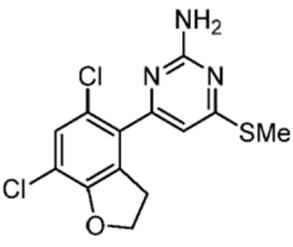
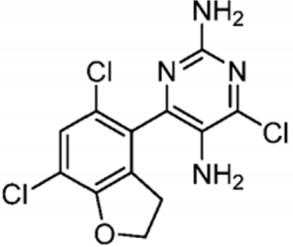
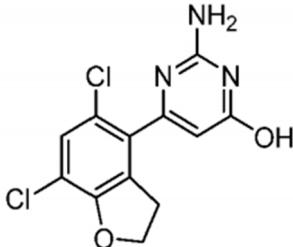
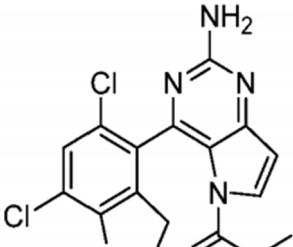
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
	406,27	2,3	92	-	
	406,27	2,6	92	-	
	311,17	3,1	72	+	
	317,19	4,5	72	+++	3,3 µM; 10 µM
	316,20	4,0	60	+++	3,3 µM; 10 µM

(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 36	301,13	3,9	82	+++	>10 µM
 37	446,11	7,0	82	-	
 38	284,14	3,6	60	++	
 39	304,56	3,8	60	+++	0,4 µM
 49	316,6	3,8	60	+++	

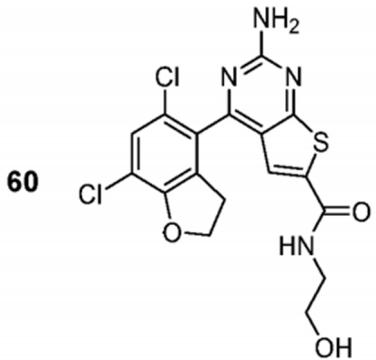
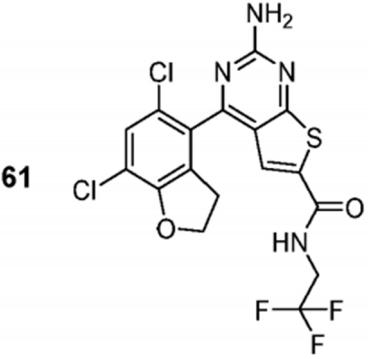
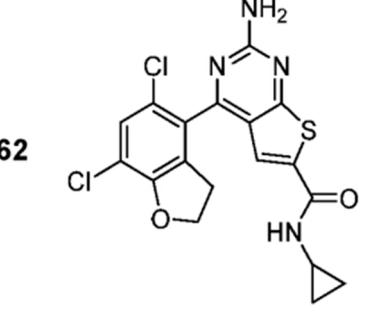
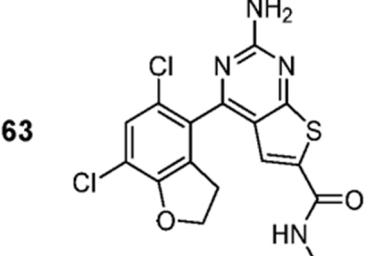
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 <b>50</b>	350,1	4,0	60	++	
 <b>51</b>	328,2	4,0	60	+++	
 <b>52</b>	331,6	3,0	86	+++	
 <b>53</b>	298,1	3,2	80	-	
 <b>54</b>	379,2	3,4	90	-	

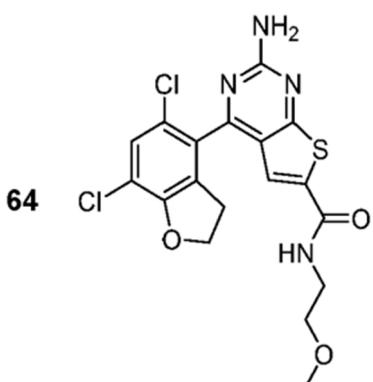
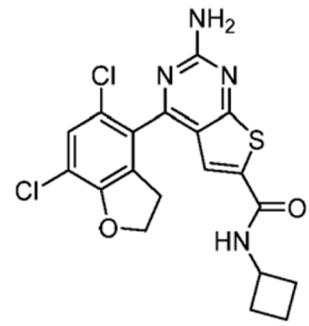
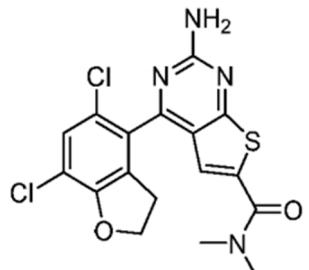
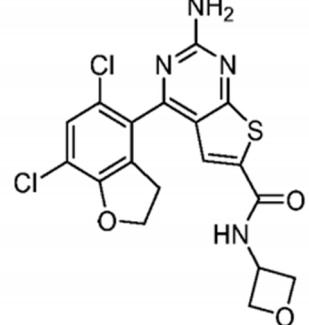
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
<b>55</b> 	363,2	2,8	80	-	
<b>56</b> 	348,0	2,6	89	-	
<b>57</b> 	388,1	3,7	72	-	
<b>58</b> 	478,4	4,1	9,2	+++	
<b>59</b> 	434,3	3,8	113	+++	

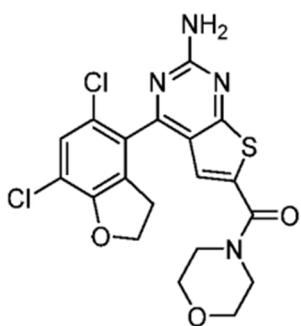
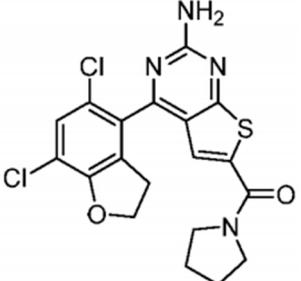
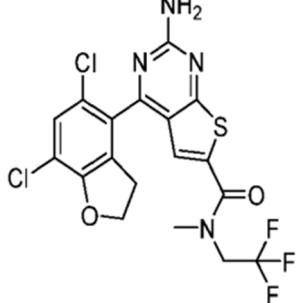
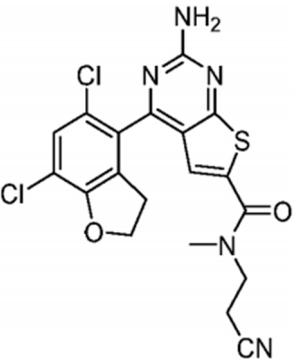
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 <b>60</b>	425,3	3,3	109	+++	
 <b>61</b>	463,3	4,8	89	+++	
 <b>62</b>	421,3	4,1	89	+++	
 <b>63</b>	395,3	3,8	89	+++	

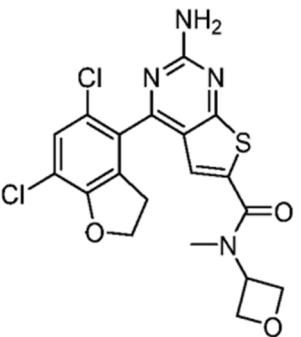
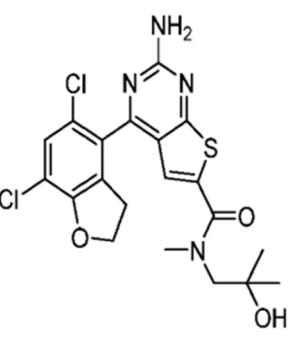
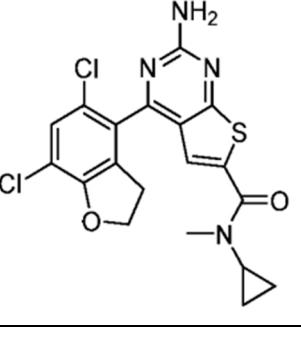
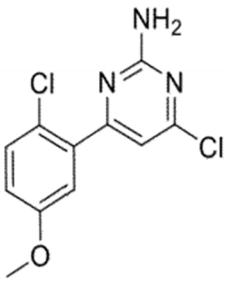
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 <b>64</b>	439,3	3,6	98	+++	
 <b>65</b>	435,3	4,5	89	+++	
 <b>66</b>	409,3	4,0	80	+++	
 <b>67</b>	437,3	3,4	98	+++	

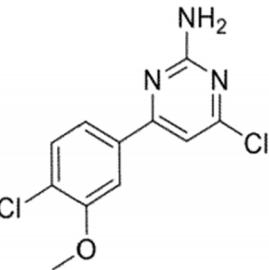
(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
	451,3	3,6	89	++	
	435,3	4,3	80	++	
	477,3	5,0	89	+	
	448,3	4,1	104	+++	

(Continuación)

Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
 72	451,3	3,6	89	++	
 73	453,3	3,8	109	+++	
 74	435,3	4,3	80	++	
75	425,3		89	+++	
76	394,3	4,6	77	+++	
77	396,3	4,6	80	++	
 78	269,01			++	

(Continuación)

5	Compuesto	MV	cLogP	PSA	Actividad inhibidora de Hsp90	Actividad agonista de Hsp 70
10	79 	269,01			+++	
15						

5 [0232] En la Tabla 3, "Actividad inhibidora de Hsp90" proporciona una evaluación de compuestos ejemplares en cuanto a su capacidad para inhibir Hsp90. En particular, "-" indica que el compuesto tiene una  $IC_{50}$  superior a aproximadamente 10  $\mu\text{M}$ ; "+" indica que el compuesto tiene una  $IC_{50}$  en el intervalo de aproximadamente 4  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{M}$ ; "++" indica que el compuesto tiene una  $IC_{50}$  en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 4  $\mu\text{M}$ ; "+++" indica que el compuesto tiene una  $IC_{50}$  inferior a aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ . "Actividad agonista de Hsp 70" indica una  $CE_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) del compuesto ejemplar en el que la Hsp70 aumenta dos veces a menos que se indique lo contrario; "-" designa la falta de efecto observable en concentraciones superiores a 10  $\mu\text{M}$ . (1) Datos según el ensayo AlphaLISA, resultado del ensayo FP: >10  $\mu\text{M}$ . (2) Datos según el ensayo AlphaLISA, resultado del ensayo FP: 5,5 y 6,2  $\mu\text{M}$ . (3) Datos según ensayo AlphaLISA, resultado del ensayo FP: 1 y 1,4  $\mu\text{M}$ . (4) Datos según ensayo AlphaLISA, resultado del ensayo FP: 2,3 y 2,4  $\mu\text{M}$ . (5) Datos según ensayo AlphaLISA, FP resultado del ensayo: 1,7  $\mu\text{M}$ . (6) Datos según el ensayo AlphaLISA, resultado del ensayo FP: 1,8  $\mu\text{M}$ . (7) Datos según el ensayo AlphaLISA, resultado del ensayo FP: 11,1  $\mu\text{M}$ . (8) Datos según el ensayo AlphaLISA, Resultado del ensayo FP: 12,1 y 19,3  $\mu\text{M}$ . (9) Datos según ensayo AlphaLISA, resultado del ensayo FP: 8,5 y 11,2  $\mu\text{M}$ .

### Ejemplo 3. Propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la invención

35 [0233] El estudio preclínico incluyó 85 ratones, distribuidos en 6 grupos; en la Tabla 4 se proporciona un resumen de los grupos de tratamiento.

Tabla 4.

40	Grupo	n	Sacrificado en	Referencia de muestra
45	A	5	Predosis	A_0
	B	3	15 minutos	B_0,25
	C	3	30 minutos	C_0,5
	D	3	1 hora	D_1
	E	3	2 horas	E_2
	F	3	8 horas	F_8

50 [0234] Se tomaron muestras de plasma y cerebro antes y después de la dosis, 15 y 30 minutos, 1, 2 y 8 horas. El grupo previo a la dosis estuvo representado por 5 animales, mientras que los grupos posteriores a la dosis estuvieron representados por 3 animales.

### Métodos de bioanálisis

55 [0235] El bioanálisis de muestras de plasma de ratón para el compuesto **20** se realizó mediante precipitación de proteínas y LC-MS/MS con el compuesto **22** como estándar interno. El método se basó en un "ensayo genérico" y se desarrolló cierto método para adaptar ese ensayo al compuesto particular y al estándar interno. El eventual ensayo sin GLP se probó por primera vez analizando una serie bioanalítica con muestras de plasma de ratón enriquecidas. La carrera de calificación pasó según los criterios de aceptación de la carrera (ver más abajo). A continuación, se realizó un bioanálisis de extractos de muestras de plasma y de extractos homogeneizados de muestras de cerebro, utilizando muestras de calibración y control de calidad enriquecidas con plasma de ratón. El ensayo se describe a continuación.

### Ensayo de niveles plasmáticos de ratón del compuesto **20**

#### Tratamiento de muestra

65

5 [0236] El compuesto **20** y el compuesto **22** se extrajeron de la matriz de plasma de ratón mediante precipitación de proteínas. A 20,0  $\mu$ L de muestra se añadieron 10,0  $\mu$ L de solución de trabajo de estándar interno (1000 ng/mL en MeOH) y 200  $\mu$ L de MeCN. La mezcla se agitó (~5 segundos) y se centrifugó (14000 rpm, 5 minutos). A continuación, se recuperó el sobrenadante y se evaporó hasta sequedad. El residuo se redissolvió en 100  $\mu$ L de solución redisoludora (80:20 v:v de fases móviles A:B). Para el análisis, se inyectaron 20,0  $\mu$ L en el sistema LC-MS/MS.

#### Cromatografía

10 [0237] Toda la cromatografía se realizó con un cromatógrafo líquido tipo 1100 (Agilent), equipado con un autoinyector. La columna analítica fue una Xbridge C18 3,5  $\mu$ m 2,1 x 50 mm (Waters), empleada a 50 °C. La fase móvil era un gradiente, compuesto por disolvente A: 1 g/L de acetato de amonio en agua Milli-Q y disolvente B: MeCN. El gradiente fue como se muestra en la Tabla 5.

15 **Tabla 5.**

Paso	Tiempo total (min)	Caudal ( $\mu$ L/min)	A (%)	B (%)
0	0,00	700	80	20
1	0,20	700	80	20
2	1,00	700	0	100
3	2,00	700	0	100
4	2,10	700	80	20
5	5,00	700	80	20

#### Espectrometría de masas

25 [0238] Todos los experimentos se realizaron en un instrumento de triple cuadrupolo API 3000 (AB Sciex), operado en modo de pulverización de turboiones positivos ("TIS+"). Los parámetros del instrumento se optimizaron durante el desarrollo del método. Las transiciones MS/MS empleadas fueron las que se muestran en la Tabla 6.

30 **Tabla 6.**

Compuesto	Q1, [M+H]+ (35Cl2) (Da)	Q3 [M+H-HCl]+ (35Cl2) (Da)
Compuesto <b>20</b>	321,1	285,0
Compuesto <b>22</b>	349,2	318,9

#### Descripción del experimento bioanalítico y criterios de aceptación

40 [0239] El rango de calibración para el compuesto **20** se configuró para cubrir concentraciones entre 0,988 y 20.000 ng/mL. Se utilizaron dos conjuntos de muestras de calibración, uno colocado antes y el otro después de las muestras de estudio. Además, se incluyeron en la ejecución muestras de control de calidad en 5 niveles (dos muestras en cada nivel), como indicadores de rendimiento y para la aceptación de la ejecución.

45 [0240] Los criterios de aceptación para las muestras de calibración y control de calidad se aplicaron de la siguiente manera:

- El %RE absoluto ( $|\%RE|$ ) en relación con la concentración nominal para la calibración individual y las muestras QC debería estar dentro del 20 % (o 25 % en LLOQ);
- Un nivel de calibración se consideró válido cuando al menos una de las muestras de calibración en ese nivel de concentración fue aceptada por el criterio  $|\%RE|$  anterior.
- Un nivel de control de calidad se consideró válido cuando al menos una de las muestras de control de calidad en ese nivel de concentración fue aceptada por el criterio  $|\%RE|$  anterior.

55 [0241] Los niveles de concentración de calibración más bajos y más altos aceptados se adoptaron como límite inferior y superior de cuantificación, LLOQ y HLOQ, respectivamente.

#### Resultados bioanalíticos

60 [0242] Para el compuesto **20**, el nivel de calibración más alto (STD L, 20000 ng/mL) no pasó los criterios de aceptación ya que ambas muestras de calibración mostraron un sesgo demasiado alto (ver Tabla 7). Todos los demás niveles de calibración del compuesto **20**, STD A a STD K, se aceptaron y las muestras individuales en STD C y STD G mostraron un sesgo demasiado alto. Como consecuencia, se adoptó el nivel más bajo (STD A, 0,988 ng/mL) como LLOQ y el siguiente nivel superior (STD K, 8000 ng/mL) como HLOQ. Uno de los resultados de las muestras de QC LLOQ y uno de

QC Med tenían un sesgo demasiado alto. Se aceptó el rendimiento general del método en la serie bioanalítica para el compuesto **20**.

**[0243]** Los niveles de concentración de calibración y control de calidad empleados se muestran en la Tabla 7:

5

Tabla 7.

<b>Indicador de muestra</b>		<b>Concentración del compuesto 20 (nq/mL)</b>
10	STD A	0,988
	STD B	2,37
	STD C	5,93
	STD D	14,8
	STD E	35,6
15	STD F	88,9
	STD G	222
	STD H	533
	STD I	1333
	STD J	3333
20	STD K	8000
	STD L	20000
	QC <sub>LLQ</sub>	2,37
	QC <sub>Bajo</sub>	14,8
	QC <sub>Med</sub>	88,9
25	QC <sub>Alto</sub>	1333
	QC <sub>OC</sub>	8000

**[0244]** Los resultados del bioanálisis para muestras de plasma y cerebro se presentan en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8.

<b>Grupo</b>		<b>IRN</b>	<b>Compuesto 20 de concentración (ng/mL)</b>
35	A_0	2	0,00 <sup>a</sup>
	A_0	4	2,16
	A_0	6	0,00 <sup>a</sup>
	A_0	8	0,00 <sup>a</sup>
	A_0	10	0,00 <sup>a</sup>
40	B_0,25	12	2,66
	B_0,25	14	17,900 <sup>b</sup>
	B_0,25	16	12,000 <sup>b</sup>
	C_0,5	18	11,500 <sup>b</sup>
	C_0,5	20	10,500 <sup>b</sup>
	C_0,5	22	11,100 <sup>b</sup>
45	D_1	24	6,890
	D_1	26	7,130
	D_1	28	7,470
	E_2	30	4,150
	E_2	32	4,180
	E_2	34	4,440
50	F_8	36	99,3
	F_8	38	22,5
	F_8	40	21,9

(a) "0,00" representa "por debajo del límite de cuantificación" (LLOQ; el LLOQ fue 0,988 ng/mL).  
 (b) El valor está fuera de rango (0,988 - 8000 ng/mL); dos calibradores a 20.000 ng/mL fueron rechazados pero mostraron una respuesta promedio de 14.000 ng/mL.

30

45

50

60

65

Tabla 9.

5	Grupo	IRN	Concentración de homogeneizados (nq/mL)	Peso cerebral (g)	Concentración cerebral del compuesto 20 (nq/q)
10	A_0	2	0,00 <sup>a</sup>	0,453	0,00 <sup>a</sup>
	A_0	4	0,00 <sup>a</sup>	0,483	0,00 <sup>a</sup>
	A_0	6	0,00 <sup>a</sup>	0,451	0,00 <sup>a</sup>
	A_0	8	0,00 <sup>a</sup>	0,487	0,00 <sup>a</sup>
	A_0	10	0,00 <sup>a</sup>	0,472	0,00 <sup>a</sup>
15	B_0,25	12	0,00 <sup>a</sup>	0,463	0,00 <sup>a</sup>
	B_0,25	14	2300	0,445	20674
	B_0,25	16	1250	0,460	10870
20	C_0,5	18	1400	0,482	11618
	C_0,5	20	844	0,458	7371
	C_0,5	22	1200	0,458	10480
25	D_1	24	888	0,474	7494
	D_1	26	859	0,459	7486
	D_1	28	789	0,461	6846
30	E_2	30	410	0,455	3604
	E_2	32	385	0,461	3341
	E_2	34	294	0,467	2518
35	F_8	36	7,53	0,478	63,0
	F_8	38	1,83	0,489	15,0
	F_8	40	1,53	0,476	12,9

"0,00" representa "por debajo del límite de cuantificación" (LLOQ; el LLOQ fue 0,988 ng/mL).

**[0245]** En las muestras de plasma, se hicieron las siguientes observaciones:

- 30 • Hubo una respuesta menor en una muestra previa a la dosis (una muestra A\_0; encontrada en 2,16 ng/mL). Esta respuesta puede deberse a una contaminación menor o a una interferencia del ensayo. Aunque la selectividad de los métodos LC-MS/MS es generalmente alta, no se probó la selectividad para el compuesto **20** en plasma. Sólo se pueden sacar conclusiones después de una calificación más elaborada del método o incluso de una validación del método. A menos de 3 veces el LLOQ, esta respuesta previa a la dosis es considerada insignificante aquí.
- 35 • Los resultados de la mayoría de las mediciones en el punto temporal B\_0,25 y todas las mediciones en el punto temporal C\_0,5 están por encima del límite superior de cuantificación (ULOQ, a 8000 ng/mL). Para obtener resultados más fiables, estas muestras deberían diluirse antes del análisis. Se observa que en el análisis se incluyó un calibrador más alto de 20 000 ng/mL, pero falló por sesgo. La concentración media retrocalculada de 20000 ng/mL fue de 14000 ng/mL, lo que indica un sesgo de -30 % a ese nivel. Los resultados ULOQ anteriores se incluyeron en este ejemplo como valores indicativos, en apoyo de la evaluación PK. Sin embargo, los resultados de los puntos temporales B\_0,25 y C\_0,5 deben tratarse con precaución.
- 40 • Es poco probable que los resultados del primer sujeto en el punto temporal B\_0,25 (IRN 12) se acerquen a los 2,66 ng/mL observados, ya que eso no coincide con las concentraciones relativamente altas observadas en los otros dos sujetos en este primer sujeto después del análisis. momento de la dosis (IRN 14 y 16). Provisionalmente, se realizó una evaluación farmacocinética para este momento en ambos casos: (1) media de 3 y (2) media de dos con exclusión de este resultado de BLOQ.

**[0246]** En las muestras de cerebro (homogenadas), un resultado parece diferente de lo esperado:

- 50 • es poco probable que los resultados del primer sujeto en el punto temporal B\_0,25 (IRN 12) estén por debajo del LLOQ, ya que eso no coincide con las concentraciones relativamente altas observadas en los otros dos sujetos en este primer momento posterior a la dosis (IRN 14 y 16). Tenga en cuenta que esto es paralelo a los hallazgos para el plasma de este tema (IRN 12). Provisionalmente, se realizó una evaluación farmacocinética para este momento en ambos casos: (1) media de 3 y (2) media de dos con exclusión de este resultado de BLOQ.

#### 55 Evaluación farmacocinética

**[0247]** La evaluación de los parámetros farmacocinéticos se realizó mediante el cálculo de la concentración media ( $n = 5$  antes de la dosis,  $n = 3$  después de la dosis) en cada momento. Los resultados farmacocinéticos se resumen a continuación.

Plasma de ratón

5 [0248] Los resultados de la evaluación farmacocinética se muestran en las Tablas 10 a 12 y en las Figuras 7 y 8. No se realizaron correcciones para los resultados por encima del ULOQ ni para la inclusión del resultado del animal IRN12 en el grupo B\_0,25.

10 **Tabla 10.**

Grupo	Punto temporal (h)	Concentración media de grupo (ng/mL)
A_0	0,00	0,432
B_0,25	0,25	9968 <sup>a</sup>
C_0,5	0,50	11033
D_1	1,00	7163
E_2	2,00	4257
F_8	8,00	47,9
(a) Excluido el resultado IRN 12: 14950 ng/mL		

15

20 [0249] Las Tablas 11 y 12 proporcionan el perfil farmacocinético plasmático del compuesto 20.

**Tabla 11.** <sup>(a)</sup>

Parámetro	Valor	Unidad
C <sub>max</sub>	11033	ng/mL
T <sub>max</sub>	0,50	horas (h)
Keliminación	0,725	por hora (h <sup>-1</sup> )
Vida media (t <sub>1/2</sub> )	0,96	horas (h)
AUC(0-8h)	27044	ng/mL . h
AUC(0-inf)	27055	ng/mL . h
(a) Excluido el resultado IRN 12.		

25

**Tabla 12.** <sup>(a)</sup>

Parámetro	Valor	Unidad
C <sub>max</sub>	14950	ng/mL
T <sub>max</sub>	0,25	horas (h)
Keliminación	0,730	por hora (h <sup>-1</sup> )
Vida media (t <sub>1/2</sub> )	0,95	horas (h)
AUC(0-8h)	28290	ng/mL . h
AUC(0-inf)	28301	ng/mL . h
(a) Excluido el resultado IRN 12.		

30

35 Tejido cerebral de ratón

40 45 [0250] Los resultados de la evaluación farmacocinética del tejido cerebral se muestran en las Figuras 9 y 10 y en las Tablas 13-15. No se hicieron correcciones para la inclusión del resultado impar para el animal IRN 12 en el grupo B\_0,25.

**Tabla 13.**

Grupo	Punto temporal (h)	Concentración media del grupo	
		Homogeneizado (ng/mL)	Tejido (ng/g)
A_0	0,00	0,00	0,00
B_0,25	0,25	1183	10515 <sup>a</sup>
C_0,5	0,50	1148	9823
D_1	1,00	845	7275
E_2	2,00	363	3154
F_8	8,00	3,63	30,0
(a) Excluido el resultado IRN 12. 15772 ng/g			

60

65 [0251] Las Tablas 14 y 15 proporcionan el perfil farmacocinético del tejido cerebral del compuesto 20.

65

Tabla 14. <sup>(a)</sup>

Parámetro	Valor	Unidad
$C_{\max}$	10515	ng/mL
$T_{\max}$	0,25	horas (h)
$K_{\text{eliminación}}$	0,769	por hora ( $h^{-1}$ )
Vida media ( $t_{1/2}$ )	0,90	horas (h)
AUC(0-8h)	22898	ng/mL. h
AUC(0-inf)	22908	ng/mL. h

(a) Excluido el resultado IRN 12.

Tabla 15. <sup>(a)</sup>

Parámetro	Valor	Unidad
$C_{\max}$	15772	ng/mL
$T_{\max}$	0,25	horas (h)
$K_{\text{eliminación}}$	0,789	por hora ( $h^{-1}$ )
Vida media ( $t_{1/2}$ )	0,88	horas (h)
AUC(0-8h)	24212	ng/mL. h
AUC(0-inf)	22908	ng/mL. h

(a) Excluido el resultado IRN 12.

25 **Ejemplo 4. Efecto de los compuestos de la invención sobre el nivel total de Tau y el nivel de p-Tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro en el modelo de ratón transgénico Tau (hTAU441)**

30 [0252] Para evaluar el efecto de los compuestos de la invención sobre la acumulación de p-tau, se pueden tratar ratones transgénicos de la misma edad (por ejemplo, 5 meses de edad) humanizados para el gen tau (ratones hTAU) con dosis bajas o altas de un compuesto de la invención o vehículo mediante administración intraperitoneal durante 7 días (N = 6 por brazo). La dosis del compuesto de la invención se puede calcular basándose en los resultados de PK. Los ratones transgénicos hTAU (antecedentes C57BL/6) sobreexpresan TAU441 con las mutaciones sin sentido V337M y R406W bajo el control del promotor Thy-1 murino específico del cerebro. Esta isoforma tau mutada humana se expresa en niveles elevados y la patología tau y es visible a una edad temprana a partir de los cuatro meses. La gravedad de la patología cerebral se correlaciona con el aumento de la edad y los déficits de conducta, mientras que no se producen déficits motores. Todos los animales pueden sacrificarse y cuantificarse para tau y p-tau solubles e insolubles en el cerebro (hipocampo y corteza) utilizando el ensayo inmunoabsorbente MSD multiarray p-tau (ThR<sup>211</sup>) (Meso Scale Discovery, Rockville, MD) para establecer niveles de tau y p-tau totales en LCR y niveles de Hsp70 en extractos de cerebro. Específicamente, los animales pueden anestesiarse con una mezcla de ketamina/xilazina (nota: se sabe que el isoflurano influye en los niveles de p-tau), mantenerse calientes y en posición horizontal, antes y durante la recolección de LCR seguida de sangre. El volumen de LCR recogido en hTAU441 es sólo de 2 a 6  $\mu$ L/ratón en comparación con algunas cepas (2-15  $\mu$ L/ratón). Los niveles de p-Tau (ThR<sup>211</sup>) y tau total se pueden evaluar utilizando fosfo-PHFTau pThR<sup>211</sup> (kit dúplex MSD, Meso Scale Discovery, Rockville, MD).

40 45 [0253] La administración de un compuesto de la invención puede conducir a una disminución de los niveles de p-tau en ratones tratados con un compuesto de la invención con respecto a los niveles de p-tau en ratones a los que se les administró un vehículo.

50 **Ejemplo 5. Efecto de los compuestos de la invención sobre la memoria y el aprendizaje en el modelo de ratón transgénico hTAU441**

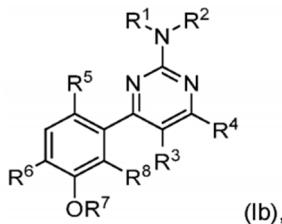
55 [0254] A los ratones hTAU transgénicos de cinco meses de edad descritos en el Ejemplo 3 se les puede administrar por vía intraperitoneal una dosis baja o alta de un compuesto de los grupos de la invención o un vehículo diariamente durante 12 semanas (N = 15 por brazo). Se analizará como valor inicial un grupo correspondiente de ratones no tratados. Se pueden realizar pruebas de comportamiento, por ejemplo, prueba de sonda, prueba de actividad y curiosidad con toque de nariz y la tarea del laberinto acuático de Morris. Al finalizar el estudio, se puede recolectar LCR y tejido cerebral de estos animales. Los niveles totales de tau y p-tau se pueden evaluar en el LCR y el cerebro. Además, se puede realizar una determinación inmunohistoquímica de la patología tau. Las deposiciones de tau se pueden determinar utilizando los anticuerpos monoclonales AT180 (Thermo Scientific Pierce Antibodies, Rockford, IL) y HT7 (Thermo Scientific Pierce Antibodies, Rockford, IL). El selenato de sodio, un activador de la fosfatasa PP2A que desfosforila la tau y revierte los déficits de memoria, es eficaz en el modelo TMHT tau (Corcoran et al., J. Clin. Neuroscience, 17:1025-1033, 2010).

60 65 [0255] Si el tratamiento crónico con un compuesto de la invención se asocia con una mejora general en la función de la memoria medida por el Morris Maze, se pueden observar niveles reducidos de p-tau en el cerebro.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (Ib):

5



10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en el que

20

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido;  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar -X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-, en el que

25

X<sup>1</sup> es -S-, -O-, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)-, -C(R<sup>16</sup>)=, -N(R<sup>9</sup>)-, o -N=;

X<sup>2</sup> es -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>n</sub>-, -S-, -O-, -N=, -C(R<sup>19</sup>)=, =N-, =C(R<sup>20</sup>)-, o =C(R<sup>21</sup>)-C(R<sup>22</sup>)=;

X<sup>3</sup> es -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)-, -S-, -O-, -N(R<sup>9</sup>)-, =N-, =C(R<sup>23</sup>)-;

cada R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se combinan para formar =O o =S;

cada R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se combinan para formar =O o =S;

cada R<sup>16</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido;

n es 1 o 2; y

la cadena de átomos -X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>- incluye no más de un heteroátomo, seleccionándose el heteroátomo del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;

30

35

o R<sup>3</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido, y R<sup>4</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tioalcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> es halógeno, H, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o CN;

R<sup>6</sup> es halógeno, H, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o CN;

40

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con los átomos a los que cada uno está unido, se unen para formar un anillo saturado de cinco miembros opcionalmente sustituido; y

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>2-9</sub> opcionalmente sustituido, heterociclico C<sub>2-9</sub> opcionalmente sustituido, alquilcicloalquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alqueterociclico C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, o alcarilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido.

45

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es H, halógeno, acilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, y R<sup>4</sup> es halógeno, acilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tioalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido; o

en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar un grupo -C(R<sup>13A</sup>)=C(R<sup>13B</sup>)-S-, en el que R<sup>13A</sup> es H, y R<sup>13B</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o H; o

en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar un grupo -C(R<sup>13A</sup>)=C(R<sup>13B</sup>)-S-, en el que R<sup>13A</sup> es H y R<sup>13B</sup> es -C(O)-R<sup>13C</sup>, H o aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, en el que R<sup>13C</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido o heterociclico C<sub>2-9</sub> opcionalmente sustituido; o

en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar un grupo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; o

en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan para formar un grupo -N(R<sup>9</sup>)-CH=CH-.

60

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>13B</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o -C(O)-R<sup>13C</sup>, en el que R<sup>13C</sup> es amino opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido.

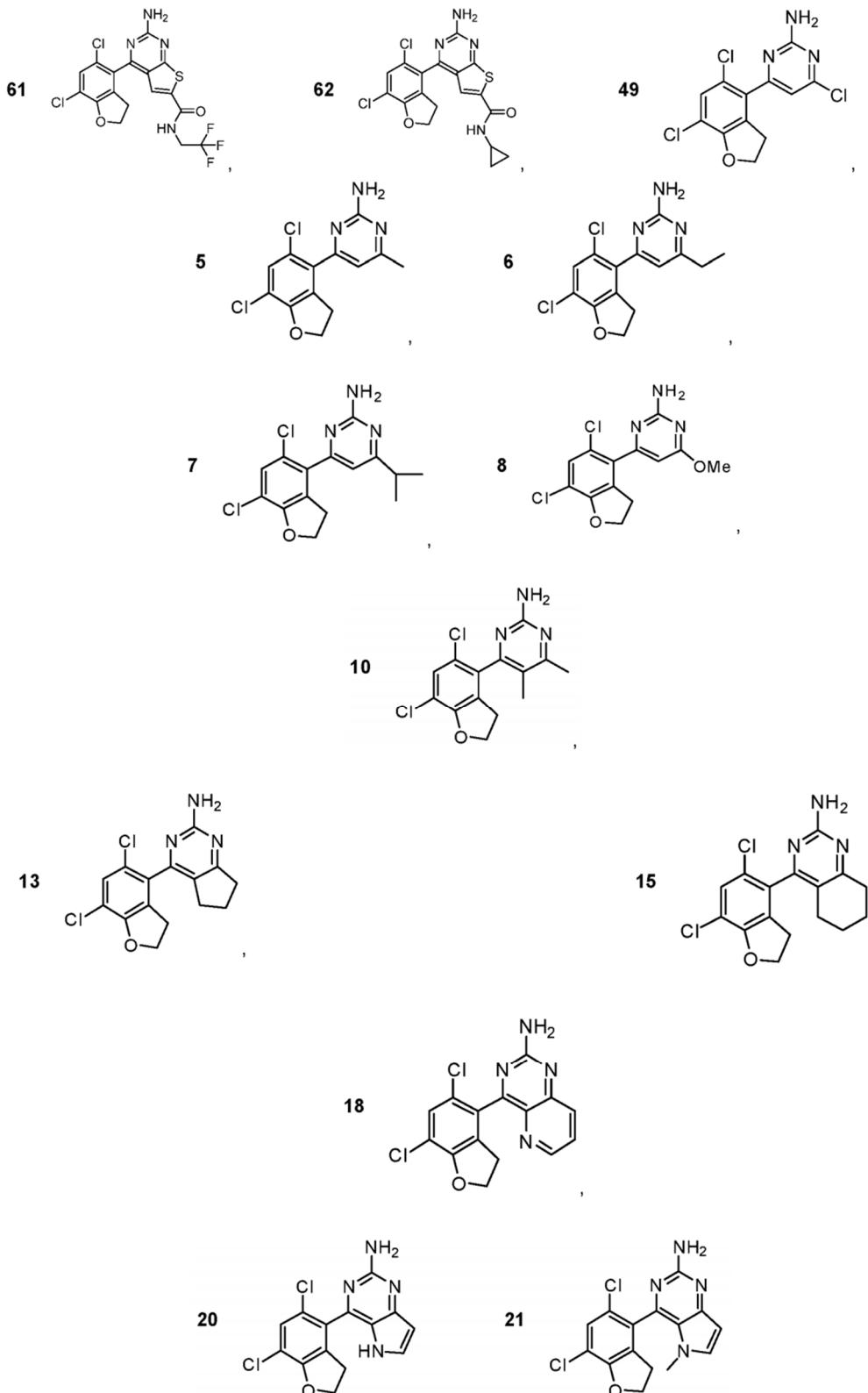
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo -Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-, en el que:

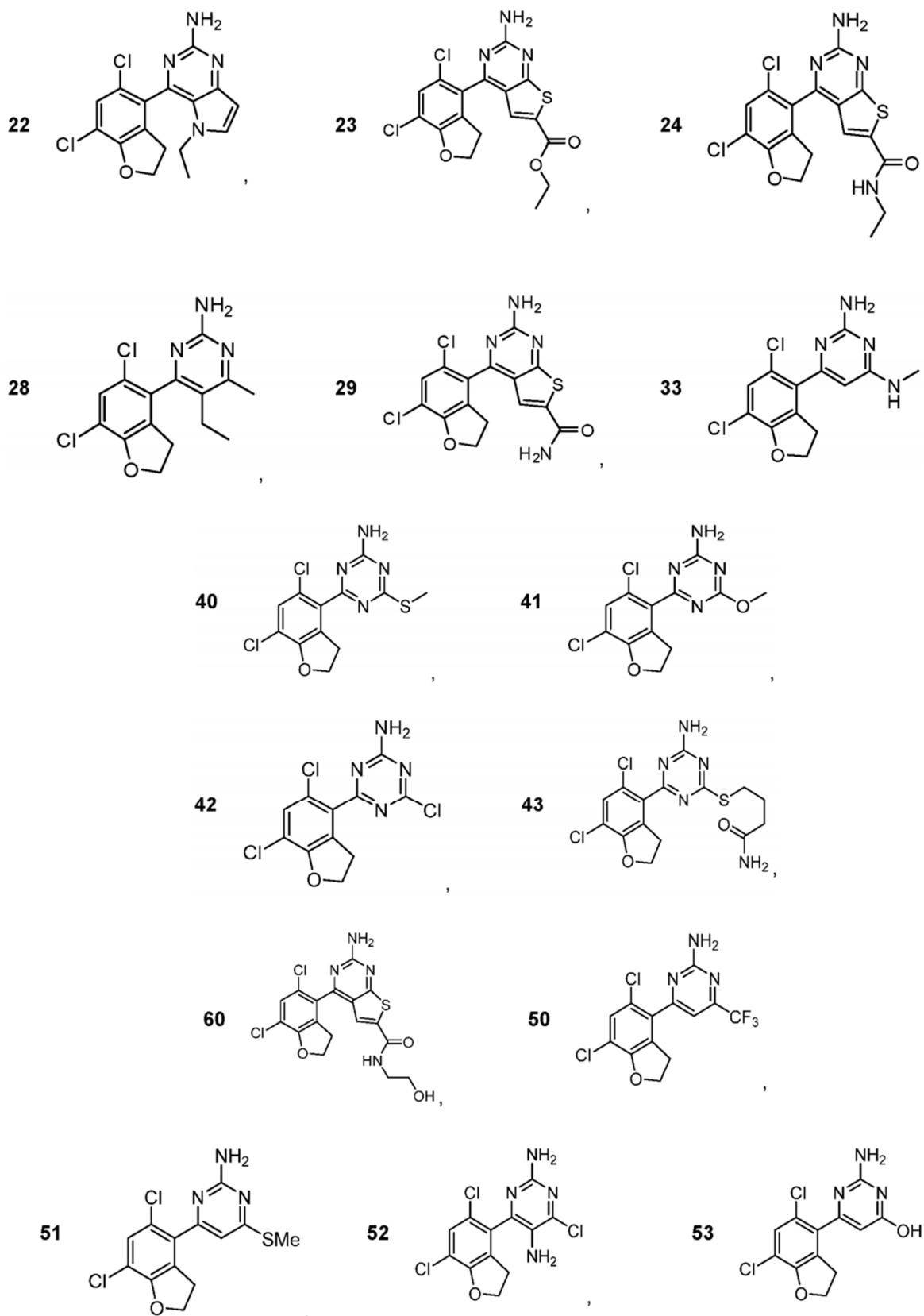
65

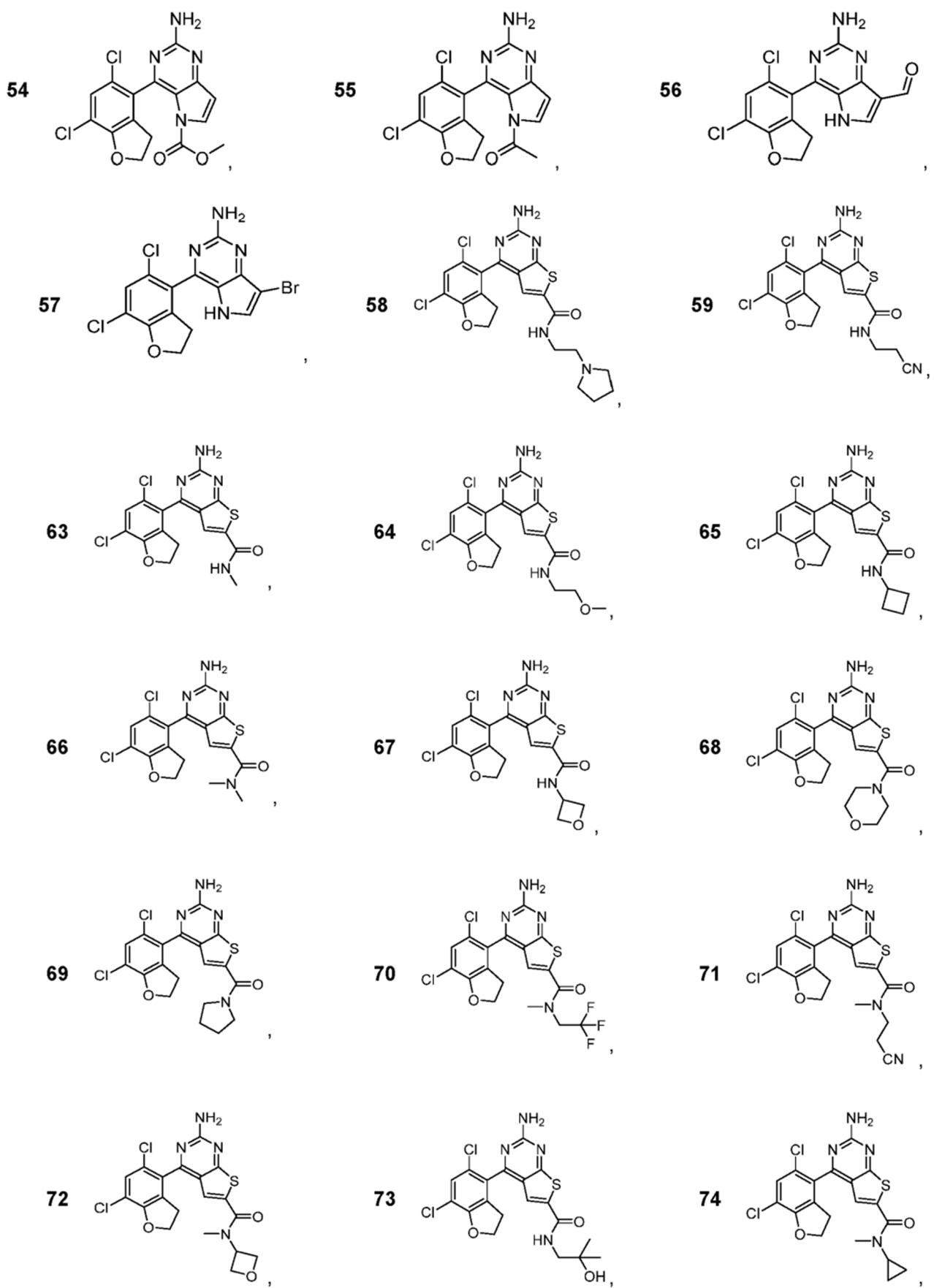
Y<sup>1</sup> es - (CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>)<sub>m</sub>-; e

$Y^2$  es  $-(CR^{26}R^{27})-$ ; en donde  
cada  $R^{26}$  y  $R^{27}$  es, independientemente, H o alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido;  
m es 1.

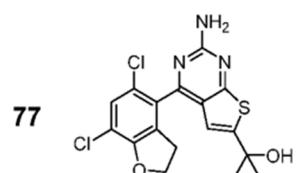
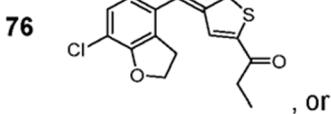
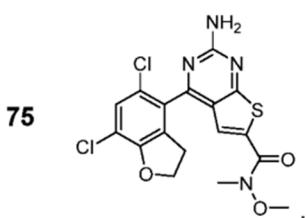
5 5. Un compuesto seleccionado entre: o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.







5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente en donde dicha composición se formula para administración por vía oral, sublingual, bucal, transdérmica, intradérmica, intramuscular, parenteral, intravenosa, intraarterial, intracranial, subcutánea, intraorbitaria, intraventricular, intraespinal, intraperitoneal, intranasal, por inhalación y tópica.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en un método de tratamiento de un trastorno en un mamífero causado por la acción de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90).

8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 7, en el que dicho trastorno es un trastorno neurodegenerativo, preferiblemente, una tauopatía; o

en el que dicho trastorno es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, encefalopatía traumática crónica, lesión cerebral traumática y demencia frontotemporal; o

en el que dicho trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer; o

en el que dicho trastorno es un trastorno proliferativo, preferiblemente un cáncer; o

en el que dicho trastorno es una enfermedad inflamatoria o autoinmune, preferiblemente, en el que dicha enfermedad inflamatoria o autoinmune es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o asma; o

en el que dicho trastorno es una enfermedad cardiovascular, preferiblemente, donde dicha enfermedad cardiovascular es aterosclerosis; o

en el que dicho trastorno es una alergia;

preferiblemente, en el que dicho mamífero es humano.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad infecciosa en un mamífero.

10. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9,

en el que dicha enfermedad infecciosa es una infección viral, preferiblemente, en el que dicha infección viral es una infección por un virus de una familia seleccionada del grupo que consiste en Herpesviridae, Polyomaviridae, Poxviridae, Reoviridae, Birnaviridae, Picornaviridae, Flaviviridae, Arenaviridae, Hepeviridae, Rhabdoviridae, Paramoxyviridae, Bunyaviridae, Orthomoxyviridae, Filoviridae, Retroviridae y Hepadnaviridae; o

en el que dicha enfermedad infecciosa es una infección por hongos; o

en el que dicha enfermedad infecciosa es una infección bacteriana;

preferiblemente, en el que dicho mamífero es humano.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para inhibir Hsp90 en una célula.

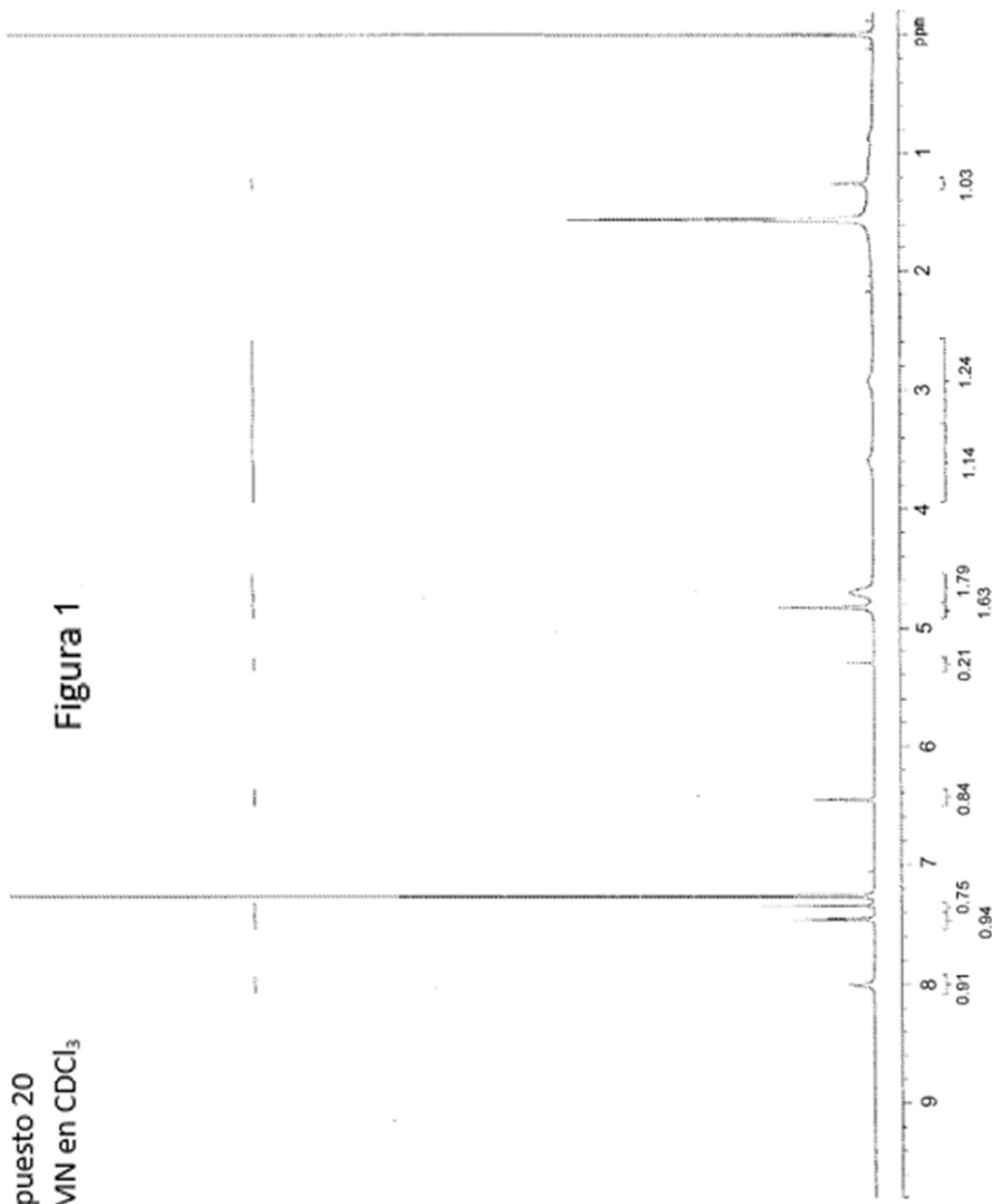
12. Un kit que comprende:

(i) la composición farmacéutica de la reivindicación 6; e  
 (ii) instrucciones para el uso de las composiciones farmacéuticas (i) para tratar un trastorno en un mamífero causado por la acción de Hsp90.

65

Compuesto 20  
 $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$

Figura 1



ES 2 954 453 T3

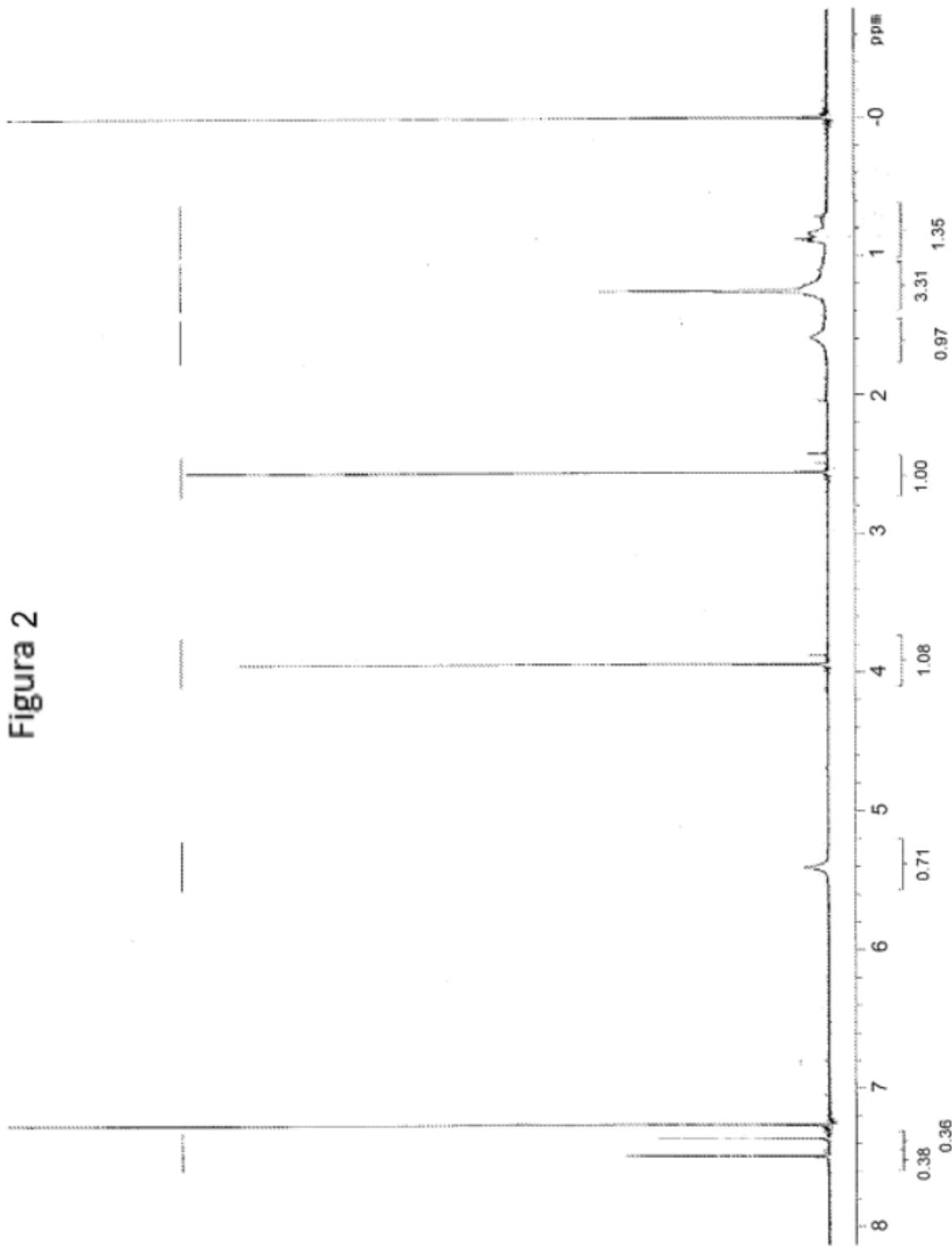


Figura 3

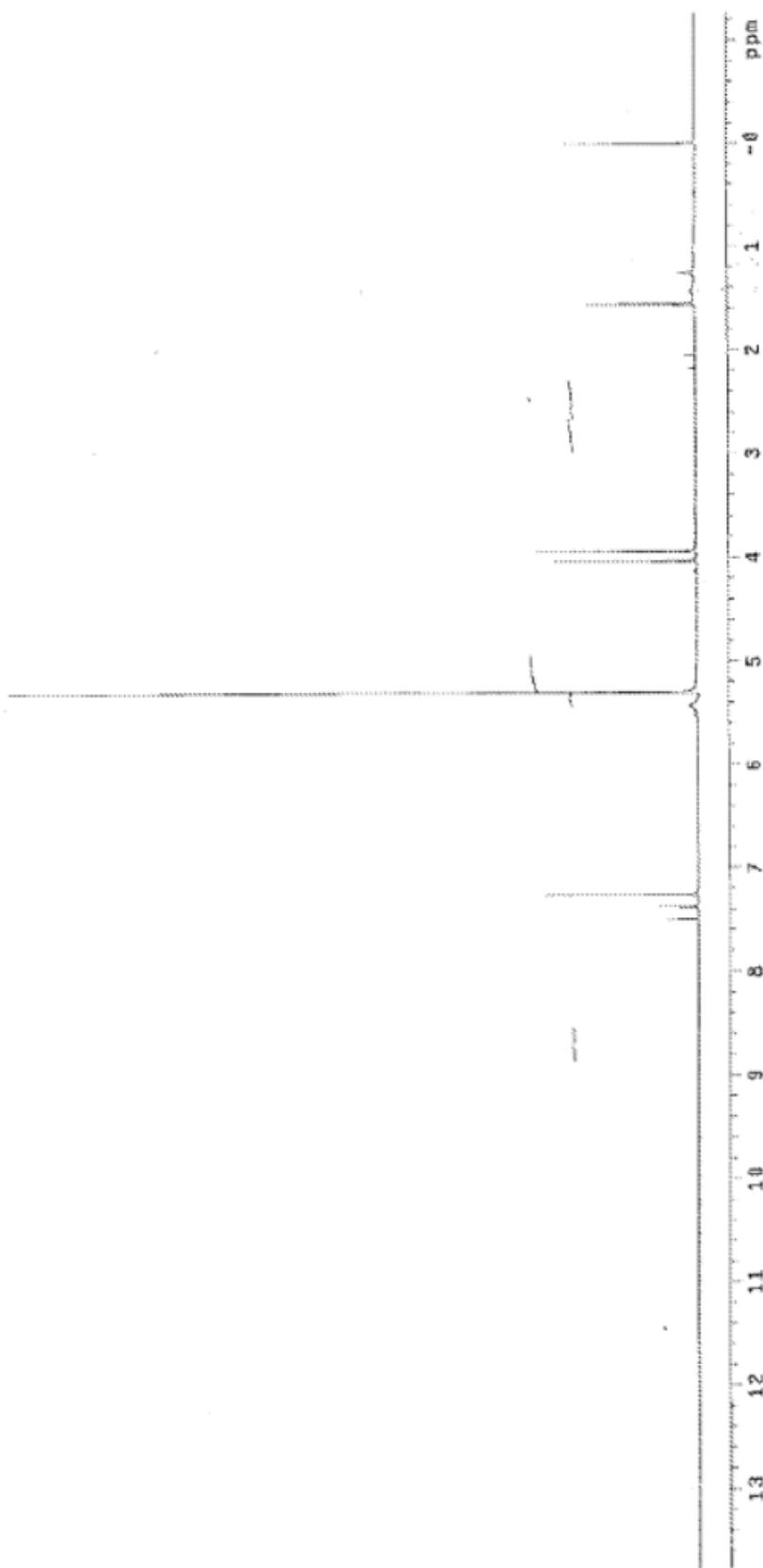


Figura 4

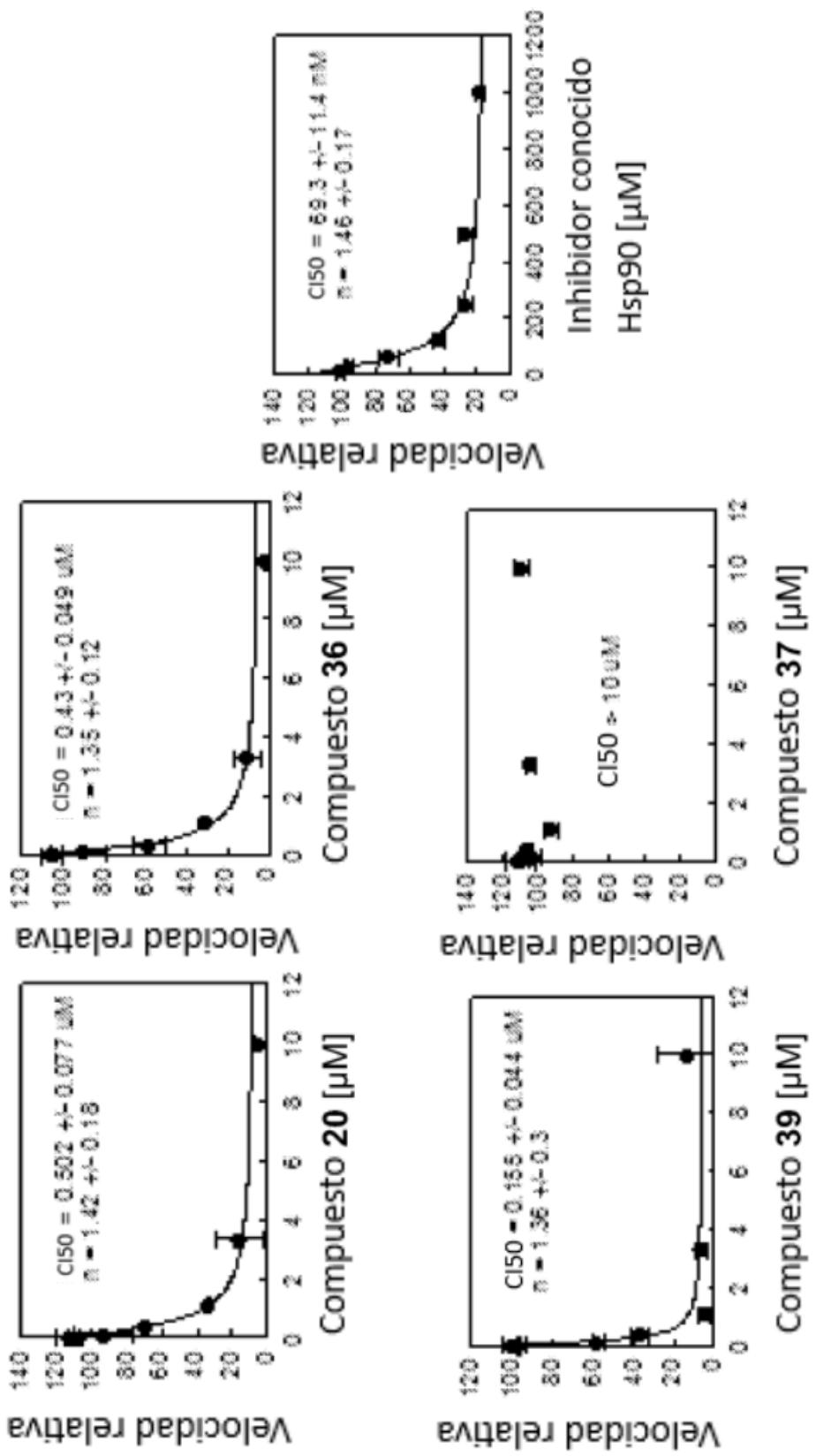


Figura 5

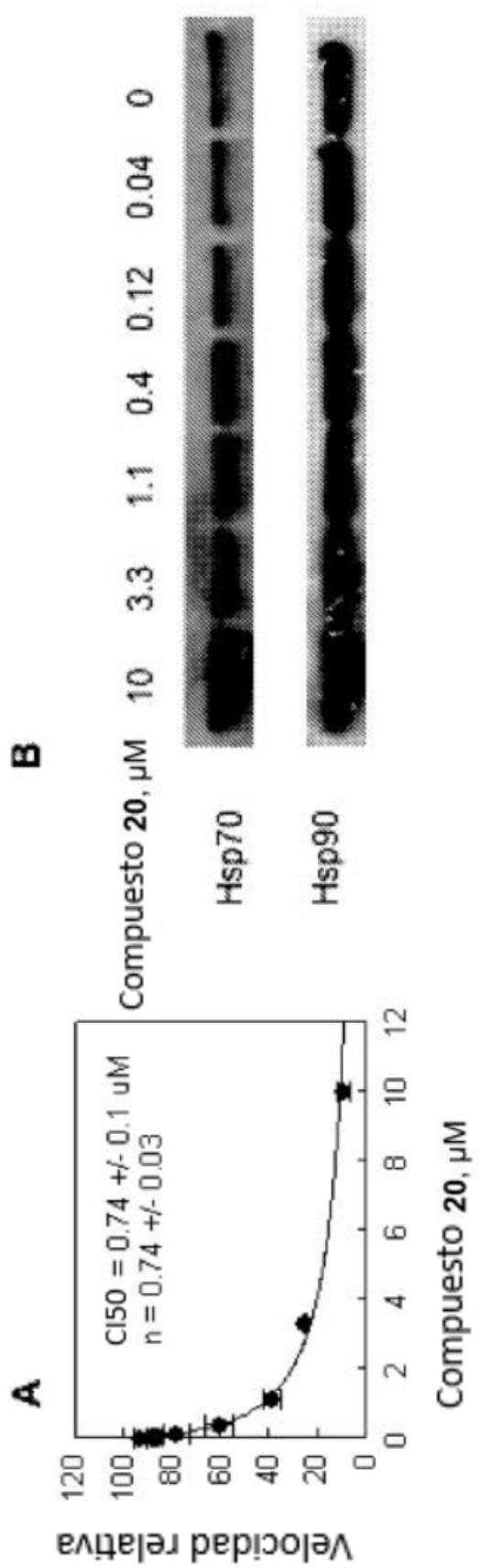


Figura 6

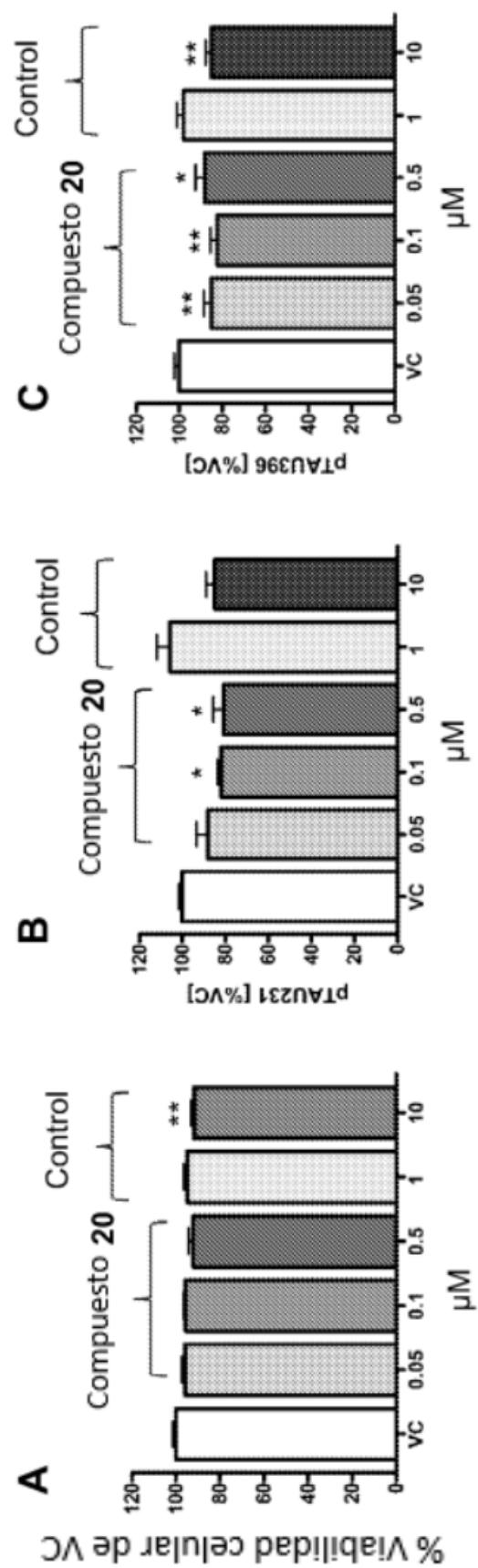


Figura 7

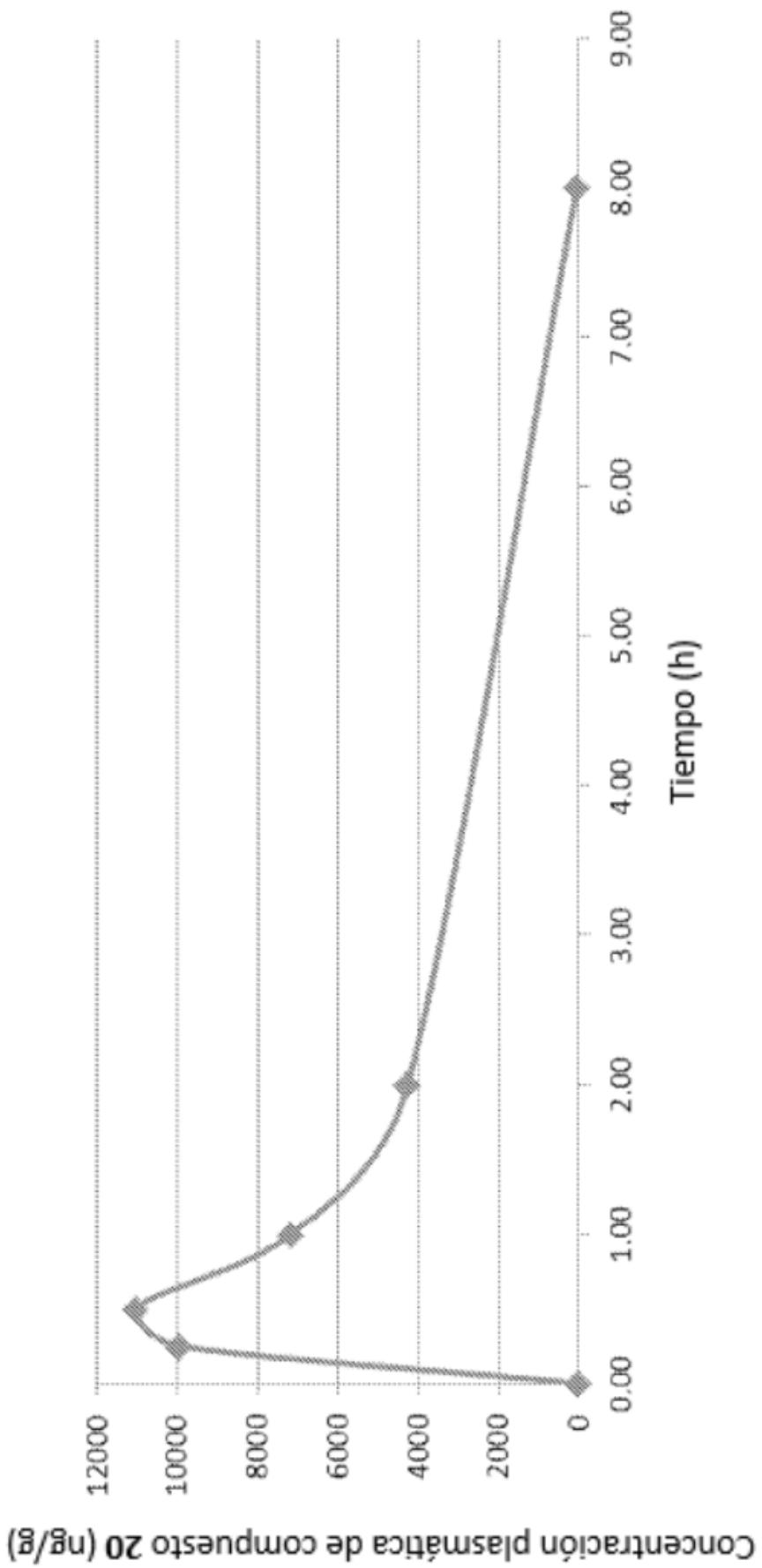


Figura 8

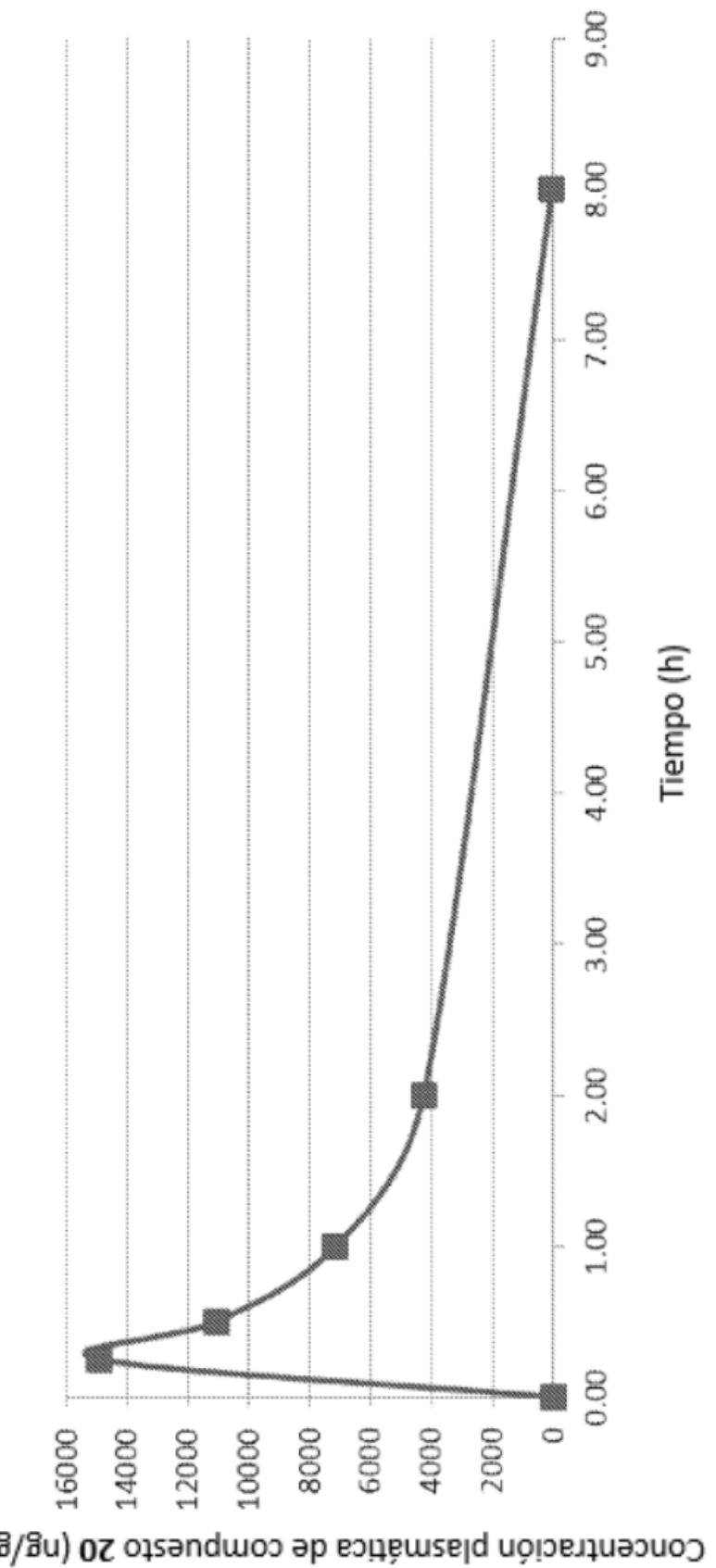


Figura 9

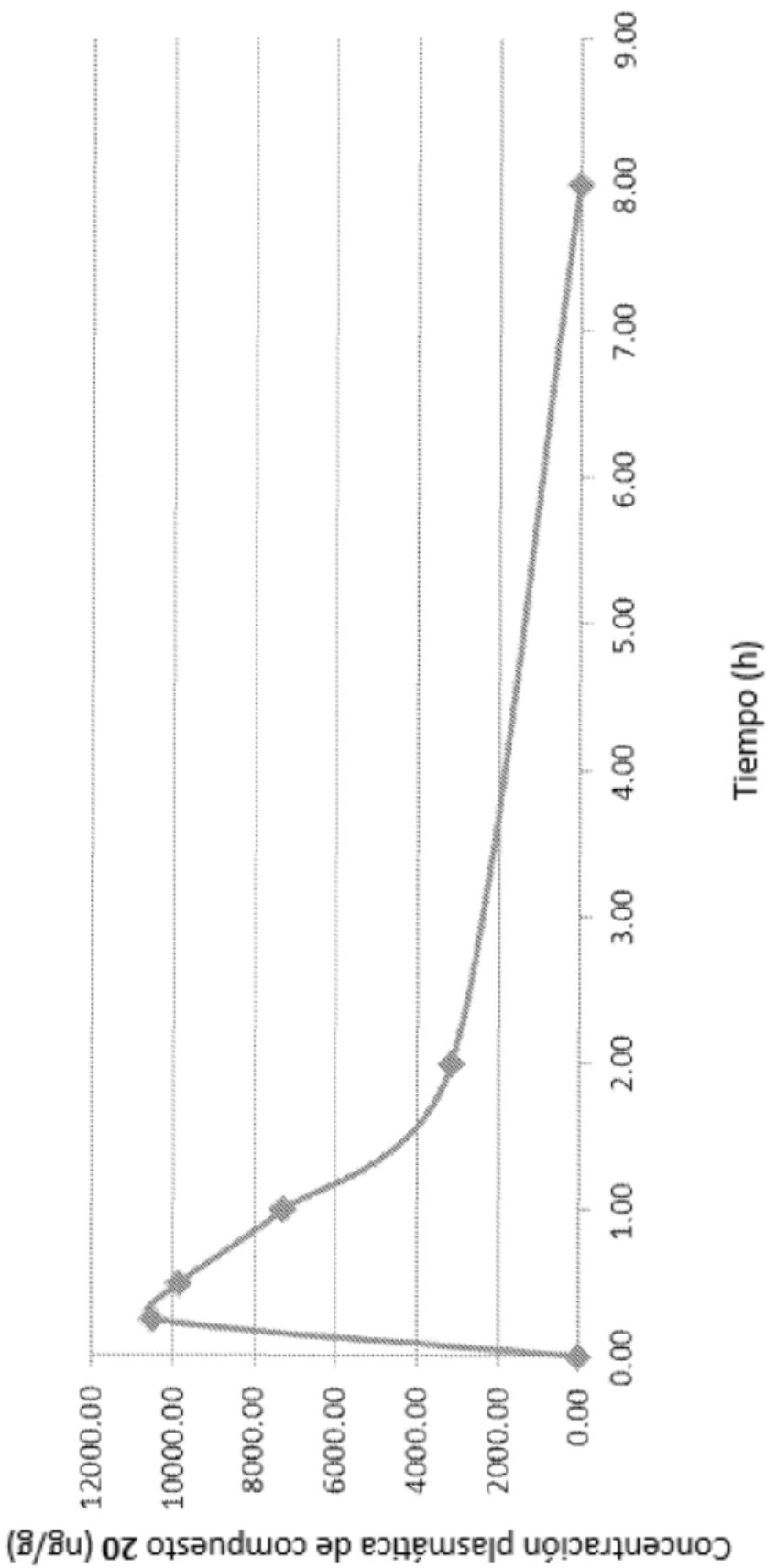


Figura 10

