

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 987**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2020 PCT/US2020/027700**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2020 WO20210649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2020 E 20722196 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2023 EP 3952995**

54 Título: **Derivados de heteroarilo bicíclicos como inhibidores de la ectonucleótido pirofosfatasa fosfodiesterasa 1**

30 Prioridad:

12.04.2019 US 201962833455 P

31.07.2019 US 201962881111 P

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

07.03.2024

73 Titular/es:

**RIBOSCIENCE LLC (100.0%)
3901 Laguna Avenue
Palo Alto, CA 94306, US**

72 Inventor/es:

**HAWLEY, RONALD y
KLUMPP, KLAUS**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 960 987 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de heteroarilo bicíclicos como inhibidores de la ectonucleótido pirofosfatasa fosfodiesterasa 1

5 **Campo de la divulgación**

La presente divulgación proporciona ciertos compuestos de heteroaril boronato bicíclicos que inhiben la actividad enzimática de la ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1, del inglés *ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*) y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de la ENPP1. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procesos para preparar dichos compuestos.

Antecedentes

15 La enzima ENPP1 está presente en una amplia gama de tejidos y tipos celulares, tales como los linfocitos, macrófagos, hígado, cerebro, corazón, riñón, células del músculo liso vascular y condrocitos. La ENPP1 hidroliza ATP y otros nucleósidos trifosfato y libera AMP u otros nucleósidos monofosfato, así como pirofosfato (PPI) (Kato K *et al.* 2012 PNAS 109:16876-16881; Hessle L *et al.* 2002 PNAS 99:9445-9449). La enzima también puede hidrolizar otros ésteres de monofosfato de nucleósido (Kato K *et al.* 2012 PNAS 109:16876-16881). La ENPP1 ha sido identificada como la 2'-3'-cGAMP hidrolasa dominante en células cultivadas, en extractos de tejidos y en sangre (Li L *et al.* 2014 Nat Chem Biol 10:1043-1048). Los tejidos y la sangre de ratones genosuprimidos para ENPP1 carecen de actividad de 2'-3'-cGAMP hidrolasa. Los niveles elevados de ENPP1 se han asociado con la enfermedad de la válvula aórtica calcificada (CAVD, del inglés *calcific aortic valve disease*) y la enfermedad del pirofosfato cálcico dihidrato (CPPD, del inglés *calcium pyrophosphate dihydrate*), una enfermedad inflamatoria resultante de depósitos de cristales de CPPD en la articulación y los tejidos circundantes (Cote N *et al.* 2012 Eur J Pharmacol 689:139-146; Johnson K *et al.* 2001 Arthritis Rheum 44:1071). La expresión de la ENPP1 está regulada al alza en ciertos carcinomas hepatocelulares, glioblastomas, melanomas, cánceres testiculares, de páncreas, de tiroides y de mama y se ha asociado con la resistencia a la quimioterapia (véase Lau WM *et al.* 2013 PLoS One 8:5; Bageritz J *et al.* 2014 Mol Cell Oncology 1:3; Bageritz J *et al.* 2014 Cell Death, Differentiation 21:929-940; Umar A *et al.* 2009 Mol Cell Proteomics 8:1278-1294). La regulación al alza de ENPP1 y las variantes de ENPP1 también están asociadas con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (Meyre D *et al.* 2005 Nat Genet 37:863-867; Maddux BA *et al.* 1995 Nature 373:448-451; Rey D *et al.* 2012 Mol Biol Rep 39:7687-7693) y se informó que la actividad enzimática de ENPP1 era necesaria para la inhibición de la señalización del receptor de insulina (Chin CN *et al.* 2009 Eur J Pharmacol 606:17-24).

35 La GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS) es un receptor de reconocimiento de patrones que sintetiza la molécula mensajera endógena cGAMP a partir de ATP y GTP en respuesta a la presencia de ADN procedente de virus, bacterias, mitocondrias dañadas o células cancerosas. La molécula de cGAMP luego se une a la proteína estimuladora de genes del interferón (STING, del inglés *stimulator of interferon genes*), que inicia una respuesta de señalización que activa la inmunidad innata y da como resultado la producción de interferón tipo I, citocinas antivíricas e inmunoestimulantes (Sun L *et al.* 2013 Science 339:786-791; Wu J *et al.* 2013 Science 339:826-830; Gao D *et al.* 2013 Science 341:903-906; Li X *et al.* 2013 Science 341:1390-1394; Schoggins JW *et al.* 2014 Nature 505:691-695; Wassermann R *et al.* 2015 Cell Host Microbe 17:799-810; Watson RO *et al.* 2015 Cell Host Microbe 17:811-819; Collins A *et al.* 2015 Cell Host Microbe 17:820-828; West A *et al.* 2015 Nature 520:533-557; Woo SR *et al.* 2014 Immunity 41:830-842; Deng L *et al.* 2014 Immunity 41:843-852; Chen Q *et al.* 2016 Nat Immunol 17:1142-1148). La enzima cGAS, mensajero cGAMP y STING también participan en la defensa del hospedador contra virus de ARN y en el control inmunitario del desarrollo tumoral (Aguirre S. *et al.* 2012 PLoS Pathog 8: e1002934; Barber GN 2015 Nat Rev Immunol 15:760-770). Se ha identificado a la ENPP1 como la enzima que hidroliza naturalmente el cGAMP y por tanto contrarresta la respuesta inmunitaria innata contra agentes infecciosos, células dañadas y células cancerosas (Li L *et al.* 2014 Nat Chem Biol 10:1043-1048). La eficacia de los análogos de cGAMP no hidrolizables para inducir respuestas inmunes funcionales es superior al del cGAMP natural hidrolizable (Li L *et al.* 2014 Nat Chem Biol 10:1043-1048; Corrales L *et al.* 2015 Cell Rep 11:1018-1030). Se ha demostrado que la sobreexpresión de ENPP1 facilita la infección vírica y que el silenciamiento de ENPP1 la atenúa (Wang J. *et al.* 2018 Mol Immunol 95:56-63). El documento WO 2018/119328 A1 divulga compuestos y su uso como inhibidores de ENPP1 para el tratamiento de una enfermedad vírica.

55 Por lo tanto, pueden usarse inhibidores de la hidrólisis de cGAMP para aumentar la eficacia de las respuestas inmunitarias contra células cancerosas y tumores y contra infecciones por virus o bacterias de ARN o ADN. Los inhibidores de ENPP1 y de cGAMP o la hidrólisis de nucleósidos trifosfato también pueden usarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que están asociadas con niveles elevados de nucleotidasa, niveles reducidos de nucleósido trifosfato, cGAMP o éster de nucleósido monofosfato, o enfermedades asociadas a niveles elevados de nucleósido o nucleósido monofosfato. Por estas razones, la ENPP1 es una diana terapéutica atractiva para el tratamiento de enfermedades.

La presente divulgación satisface estas necesidades y proporciona también ventajas relacionadas.

65

Sumario

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de la presente divulgación seleccionado entre ácido 4-((5-carbamoi-2-etil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((5-carbamoi-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((5-carbamoi-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((5-carbamoi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((5-carbamoiimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido 4-((5-carbamoi-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoi-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico.

En un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, también se divulgan métodos para tratar una enfermedad o mediada por ENPP1 en un paciente, preferentemente en un paciente que se sabe que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto de la presente divulgación en una cantidad terapéuticamente eficaz. En una realización, la enfermedad es cáncer tal como carcinomas hepatocelulares, glioblastomas, melanomas, cáncer testicular, pancreático, de tiroides y de mama. En otra realización, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, enfermedad de la válvula aórtica calcificada o pirofosfato cálcico dihidrato. En otra realización la enfermedad es enfermedad metabólica, por ejemplo, diabetes tipo 2 o una infección vírica.

En un cuarto aspecto, se proporcionar un compuesto de la presente divulgación (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en el presente documento), o una composición farmacéutica de la presente divulgación, para su uso en un método para tratar un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad metabólica o una enfermedad vírica. En una realización, el compuesto o composición es para su uso en el tratamiento de cáncer tal como carcinomas hepatocelulares, glioblastomas, melanomas, cáncer testicular, pancreático, de tiroides y de mama. En otra realización, el compuesto o composición es para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, por ejemplo, enfermedad de la válvula aórtica calcificada o pirofosfato cálcico dihidrato. En otra realización más, el compuesto o composición es para su uso en el tratamiento de una enfermedad metabólica, por ejemplo, diabetes tipo 2 o una infección vírica.

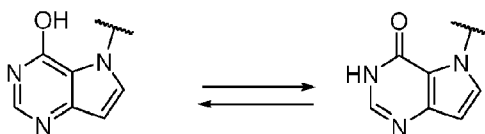
En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de cáncer, hay más realizaciones en donde dicho tratamiento comprende administrar dicho compuesto o composición, en combinación con al menos otro antineoplásico. Cuando se utiliza terapia combinada, los agentes pueden ser para administración simultánea o secuencial.

Descripción detallada

La presente divulgación también incluye formas polimórficas y formas deuteradas del compuesto de la presente divulgación.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metileno-bis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental o bien se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede encontrar más información sobre las sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los tautómeros posibles y los isómeros *cis* y *trans*, así como las formas individuales y las mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de esta divulgación. Un ejemplo de tautomerismo se muestra a continuación:



Además, todos los hidratos de un compuesto de la presente divulgación están dentro del alcance de esta divulgación.

- 5 Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener cantidades no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Las cantidades no naturales de un isótopo se puede definir que varían de la cantidad encontrada en la naturaleza hasta una cantidad del 100% del átomo en cuestión, que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Los isótopos a modo de ejemplo que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Los compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución de compuesto o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* y menores requisitos de dosificación). En algunas realizaciones, uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por ^2H o ^3H , o uno o más átomos de carbono están reemplazados por carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C . Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores en el sustrato. Por lo general, los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes, análogos a los divulgados en los esquemas o en los ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos.

25 Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente o de otro modo no deseada, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para el uso farmacéutico veterinario y también humano. Un "vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto un excipiente como más de uno de dichos excipientes.

30 El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, pretende calificar los valores numéricos que modifica, indicando un valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se indica un margen particular de error, tal como una desviación estándar a un valor promedio proporcionado en un gráfico o una tabla de datos, se debe entender que el término "aproximadamente" se refiere a que el intervalo puede abarcar $\pm 10\%$, preferentemente $\pm 5\%$, del valor indicado y que el intervalo está incluido.

35 El término "enfermedad", como se usa en el presente documento, en general pretende ser sinónimo, y se usa de manera intercambiable con los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en afección médica), en tanto que todos reflejan una afección anormal del cuerpo humano o animal, o de una de sus partes, que altera el funcionamiento normal, se manifiesta normalmente por signos y síntomas distintivos, y hace que el ser humano o el animal tengan una duración o calidad de vida reducida.

40 El término "paciente" es, en general, sinónimo del término "sujeto", e incluye todos los mamíferos, incluidos los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos y caballos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

45 Los términos "inhibir" y "reducir" o cualquier variación de estos términos en relación con EPPI, incluye cualquier disminución mensurable o inhibición completa para lograr un resultado deseado. Por ejemplo, puede ser una disminución de aproximadamente, como mucho aproximadamente o al menos aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más, o cualquier intervalo derivable de los mismos, la reducción de la actividad de EPPI en comparación con la normal.

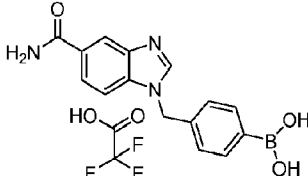
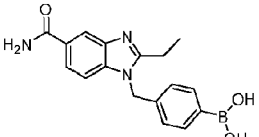
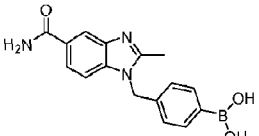
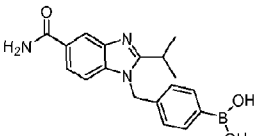
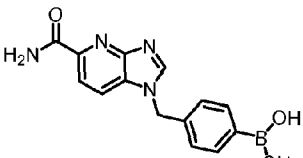
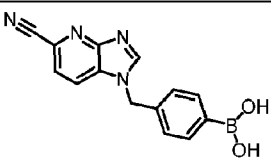
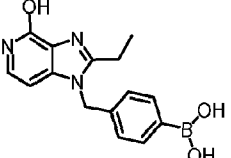
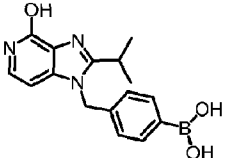
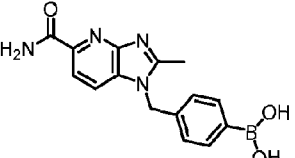
"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

- 55 (1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que puede estar expuesto o ser susceptible de padecer la enfermedad, pero que aún no ha experimentado o referido los síntomas de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
- (3) mitigar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

60 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente divulgación que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su

gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.

Los compuestos representativos de la presente divulgación se divulgan en la tabla 1 a continuación:

N.º de compuesto	Estructura	Nombre
17		Sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoyl-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico
33		Ácido 4-((5-carbamoyl-2-etil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico
36		Ácido 4-((5-carbamoyl-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenilborónico
37		Ácido 4-((5-carbamoyl-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico
59		Ácido 4-((5-carbamoylimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico
70		Ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico
73		Ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico
75		Ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico
144		Ácido 4-((5-carbamoyl-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico

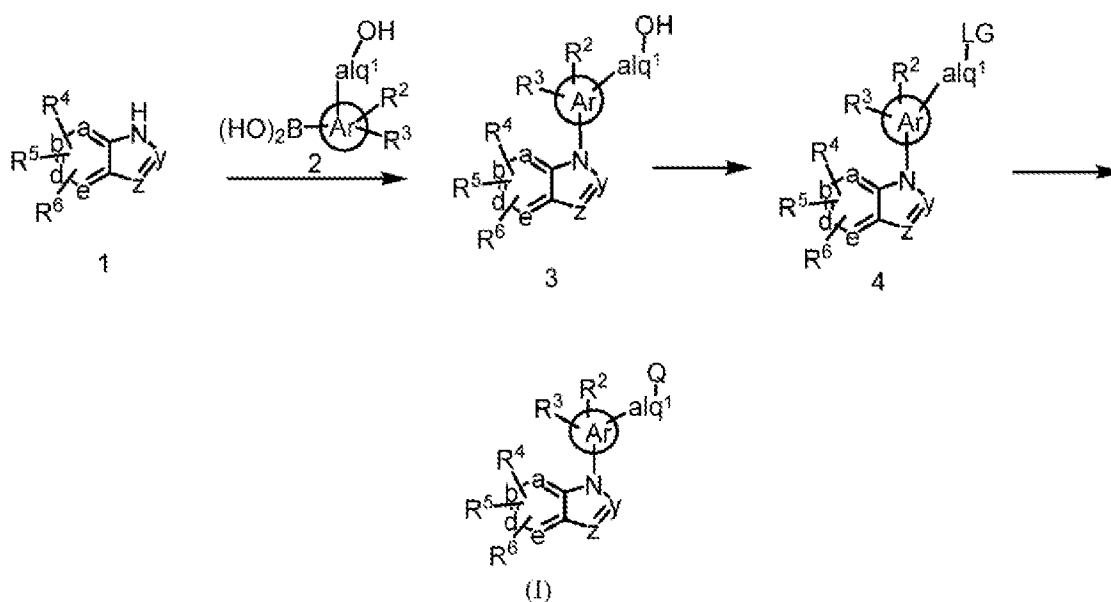
determinados compuestos que pertenecen a la fórmula (I) y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la extensión de la protección de la presente patente está determinada por las reivindicaciones según el artículo 69 de la EPC y el protocolo sobre la interpretación del artículo 69 de la EPC. La fórmula (I) se divulga en el presente documento por referencia, en particular para ayudar a los métodos representados en los esquemas de reacción mostrados a continuación, mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente divulgación.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin.), Bachem (Torrance, California) o Sigma (St. Louis, Mo.), o se preparan mediante métodos que conocen los expertos en la materia, siguiendo los procedimientos explicados en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales los compuestos de esta divulgación se pueden sintetizar, y se pueden hacer diversas modificaciones sobre estos esquemas que se sugerirán al experto en la materia que lea esta divulgación. Los materiales de partida e intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, que incluyen las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica a una temperatura que varía de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, tal como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, y también tal como a temperatura de la sala (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

Los compuestos de fórmula (I) donde Ar es arilo o heteroarilo, n es 1, m es 0, y otros grupos son como se han definido anteriormente, se pueden preparar como se ilustra y se describe en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1

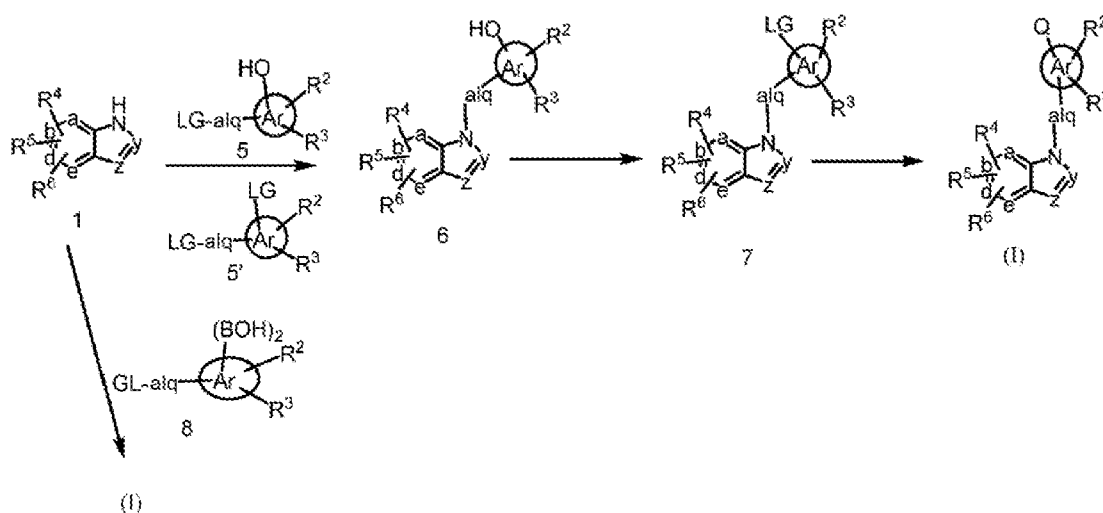


Arilación de un compuesto de fórmula 1 donde a, b, d, e, y z son como se han definido anteriormente y R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente o un grupo precursor de los mismos (por ejemplo, hidroxí es un grupo precursor de alcoxi, etc.), un ácido borónico de fórmula 2 donde Ar es arilo o heteroarilo en condiciones de reacción de Suzuki (Suzuki, A Journal of Organometallic Chemistry, 576: 147-168, y las referencias citadas en ese documento), proporciona un alcohol compuesto de fórmula 3. La reacción se realiza en condiciones catalizadas por paladio o níquel usando una base tal como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio; *tert*-butóxido de litio, sodio o potasio; hidróxido de litio, sodio o potasio; bases fosfato tales como fosfato tripotásico; o cualquier otra base orgánica o inorgánica, en disolventes que comprenden una mezcla de agua y disolventes orgánicos tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano (THF), éter dietílico, tolueno, etanol o metanol, dimetilformamida (DMF) y similares, ya sea a temperatura ambiente o con calentamiento. Los compuestos de fórmula 1, tales como 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol, 6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol, 6-cloro-9H-purin-2-amina, 6-cloro-9H-purina, 5-metoxi-1H-indol, 5,6-dimetoxi-1H-indol, 9H-purin-6-amina, 1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, ácido 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico, 1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-ol, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, están

disponibles en el mercado.

- La conversión del hidroxilo en un compuesto de fórmula 3 a un grupo saliente en los compuestos de fórmula 4, que es un haluro, se puede conseguir mediante la reacción de Appel (Appel, R Angewandte Chemie International Edition in English. 14:801-811) tratando el compuesto 3 con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, bromo, yoduro de metilo o yodo, en presencia de trietilfosfina. El grupo halo en los compuestos de fórmula 4 se puede desplazar mediante diversos nucleófilos de boronato o fosfito para proporcionar un compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, el tratamiento del compuesto 4 con fosfito de trietilo mediante calentamiento en ausencia o presencia de disolventes orgánicos apróticos tales como DMF o THF, seguido de hidrólisis del trietilfosfonato resultante proporciona un compuesto de fórmula (I) donde Q es $-P(O)(OH)_2$. El trietilfosfonato se puede hidrolizar en presencia de bromo- o cloro-trimetilsilano en diclorometano, o cloruro de hidrógeno en agua, o yoduro de trimetilsililo en diclorometano, bien a temperatura ambiente o con calentamiento. Los compuestos de fórmula (I) donde Q es $-B(OH)_2$ se pueden preparar tratando el compuesto 4 con 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano, seguido de hidrólisis del grupo 4-(4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo resultante mediante métodos bien conocidos en la materia. Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) mediante un método bien conocido en la materia. Por ejemplo, el 4-((5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)fosfonato de dietilo se convierte en ácido 4-((5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)fosfónico tratándolo con bromotrimetilsilano en diclorometano a temperatura ambiente.
- Los compuestos de fórmula (I) donde Ar es arilo o heteroarilo, n es 1, m es 0 y otros grupos son como se han definido anteriormente, se pueden preparar como se ilustra y se describe en el esquema 2 a continuación.

Esquema 2



- El tratamiento de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 5 o 5' en donde Ar, alq son como se han definido anteriormente y R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente o un grupo precursor de los mismos y LG es un grupo saliente adecuado tal como halo, en presencia de bases carbonato, hidróxido o alcóxido (por ejemplo, *tert*-butóxido), ya sea con calentamiento o a temperatura ambiente, proporciona un compuesto de fórmula 6 o 7 respectivamente. El compuesto de fórmula 6 se puede convertir en el compuesto 7 donde LG es halo, por métodos bien conocidos en la materia. Los compuestos de fórmula 5 están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la materia. Los compuestos de fórmula 7 pueden por tanto convertirse en compuestos de fórmula (I), como se ha descrito en el esquema 1 anterior.
- Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) donde Q es ácido borónico se pueden preparar desplazando el grupo saliente de los compuestos de fórmula 8 por los compuestos de la fórmula 1. La reacción se lleva a cabo tratando una mezcla de compuestos de las fórmulas 1 y 8 con bases carbonato, hidróxido o alcóxido (por ejemplo, *tert*-butóxido), u otras bases orgánicas o inorgánicas, en disolventes tales como acetonitrilo, DMF o THF y similares, ya sea a temperatura ambiente o con calentamiento. Los compuestos de fórmula 8 están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente mediante métodos bien conocidos en la materia. Los compuestos de fórmula 1, tales como 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol, 6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol, 6-cloro-9H-purin-2-amina, 6-cloro-9H-purina, 5-metoxi-1H-indol, 5,6-dimetoxi-1H-indol, 9H-purin-6-amina, 1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida, ácido 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico, 1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-ol, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 5-metanosulfonil-1H-1,3-benzodiazol están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula 8 tales como ácido 4-(bromometil)fenil)borónico, están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula 5, tales como 1-bromo-4-(bromometil)benceno, 5-bromo-2-(bromometil)piridina, están disponibles en el mercado.

Pruebas

5 La actividad inhibidora de ENPP1 de los compuestos de la presente divulgación se puede probar usando los ensayos *in vitro* descritos en los ejemplos biológicos 1 y 2 siguientes.

Administración y composición farmacéutica

10 En general, los compuestos de la presente divulgación se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de esta divulgación pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o aproximadamente de 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos del principio activo, en particular de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo. La cantidad real del compuesto de la presente divulgación, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, la edad y salud relativa del paciente, la fuerza del compuesto que se va a utilizar, la vía y forma de administración, y otros factores.

25 En general, los compuestos de la presente divulgación se administrarán en forma de composiciones farmacéuticas mediante una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma de administración preferida es oral, utilizando una pauta posológica diaria conveniente, que puede ajustarse según la intensidad del dolor. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición conveniente.

35 La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, que incluyen comprimidos, píldoras o cápsulas con recubrimiento entérico o liberación retardada, se prefieren píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad del fármaco. Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para fármacos que muestran una mala biodisponibilidad, en función del principio de que la biodisponibilidad puede aumentar al aumentar el área de superficie, es decir, reduciendo el tamaño de las partículas. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de Estados Unidos n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza a nanopartículas (tamaño medio de la partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y después se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente alta.

50 Las composiciones se componen en general de, un compuesto de esta divulgación junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto de esta divulgación. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en caso de una composición en aerosol, gaseoso, que está normalmente disponible para el experto en la materia.

55 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluidos aquellos de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintéticos, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, en particular para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

60 Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta divulgación en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20ª ed., 2000).

65 La concentración del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo total empleado por los expertos

en la materia. Habitualmente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de esta divulgación en función de la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Por ejemplo, los compuestos están presentes en un nivel de aproximadamente el 1-80 % en peso.

5 Los compuestos de esta divulgación se pueden usar junto con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de esta divulgación o los otros fármacos pueden ser útiles. Dicho otro fármaco o fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de esta
10 divulgación se usa de manera simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente divulgación. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de esta divulgación y uno o más de otros fármacos se administran con pautas superpuestas diferentes. También se contempla que, cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios
15 activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se utiliza de manera individual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros fármacos, además de un compuesto de la presente divulgación.

20 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de esta divulgación no solamente con otro fármaco, sino también con dos o más de otros fármacos activos. Asimismo, un compuesto de esta divulgación se puede usar junto con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que un compuesto de esta divulgación es útil. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o
25 secuencial con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de esta divulgación se usa de manera simultánea con uno o más de otros fármacos, se puede usar una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de esta divulgación. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen aquellas que además contienen uno o más de otros principios activos, junto con un compuesto de esta divulgación. La relación en peso del compuesto de esta divulgación con el segundo principio
30 activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos.

35 Cuando el sujeto que lo necesite padece o corre riesgo de padecer cáncer, el sujeto puede tratarse con un compuesto de la presente divulgación en cualquier combinación con uno o más agentes antineoplásicos. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes antineoplásicos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: gosispol, genasense, polifenol E, Clorofusina, ácido todo transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis
40 tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo trans retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™, también denominado "paclitaxel", que es un fármaco antineoplásico bien conocido que actúa mejorando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™, tal como Taxotere™. Los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura común, también se ha demostrado que tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en el presente documento.

45 Otros ejemplos de agentes antineoplásicos para su uso en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen inhibidores de la señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; anticuerpos (por ejemplo, rituxán); inhibidor de MET tal como foretinib, carbozantinib o crizotinib; inhibidor de VEGFR tal como sunitinib, sorafenib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, carbozantinib, axitinib; inhibidor de EGFR tal como afatinib, brivanib, carbozantinib, erlotinib, gefitinib, neratinib, lapatinib; inhibidor de PI3K tal como XL147, XL765, BKM120 (buparlisib), GDC-0941, BYL719, IPI145, BAY80-6946, BEX235 (dactolisib), CAL101 (idelalisib), GSK2636771, TG100-115; inhibidor de MTOR tal como rapamicina (sirolimus), temsirolimus, everolimus, XL388, XL765, AZD2013, PF04691502, PKI-587, BEZ235, GDC0349; inhibidor de MEK tal como AZD6244, trametinib, PD184352, pimasertinib, GDC-0973, AZD8330; e inhibidor del proteasoma tal como carfilzomib, MLN9708, delanzomib o bortezomib.

50 Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisanol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de

droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; 5 gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo la interleucina II recombinante o RIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1 b; ioprolatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; 10 mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; 15 safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfin; 20 sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la divulgación utilizados para determinar la actividad antitumoral en modelos de tumores HGS y RT4 (Ejemplo 4 a continuación: En el modelo HGS, el grupo al que se le dosificó vehículo alcanzó un tamaño tumoral de 645 dosis el día 42 después de la inoculación, mientras que para los animales tratados con 20/kg de compuesto, el tamaño tumoral fue de 55 mm³, lo que muestra una actividad antitumoral significativa y una regresión tumoral inducida), incluyen: 20-epi-1, 25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de Bfgf; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilepermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela aviar; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboximidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinóxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisanol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziouona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil-espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; fmasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulínico 1; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leplostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario desemparejado; mitoguzona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular de 19-ietilstilbe; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente antineoplásico de

mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilalinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neidróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; 5 ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilfílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; 10 complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxi-etileno-hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida R.sub.11; roglitimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; 15 safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno monocatenario; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; 20 esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de 25 trombopoyetina; timafalsina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante tiroidea; etiopurpurina de etilo y de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la transducción; tretinoína; triacetiluridina; tricribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vaporeotida; variolina B; sistema de 30 vector, terapia génica eritrocítica; velaresol; veramina; verdinas; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Aún otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas 35 nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina y pentostatina).

40 Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, alcaloides de vinca (por ejemplo, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

45 Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico 50 (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, adrenocorticoesteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato 55 de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en el presente documento para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación 60 de platino (por ejemplo, cisplatino y carboblatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor corticosuprarrenal (por ejemplo, mitotano y aminoglutetimida).

65 Los ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan mediante la detención de las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que pueden utilizarse en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk de la divulgación incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol

(también conocido como R-55104), dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), alorirtina (tal como alorirtina A y alorirtina C), espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), epotilonas (tal como epotilona A, epotilona B, epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), epotilona D (también conocida como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), epotilona E, epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), auristatina PE (también conocida como NSC-654663), soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, también conocida como LS-4577), LS-4578 (Farmacia, también conocida como LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), criptoficina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), oncodicina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Lulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), narcosina (también conocida como NSC-5366), naspapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), monsatrol, inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desacetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina), caribaeosida, caribaeolina, halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), diozostatina, (-)-fenilhistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

Otros ejemplos de agentes antineoplásicos para su uso en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen inhibidores del punto de control inmunitario. Los inhibidores del punto de control inmunitario ilustrativos incluyen inhibidores (moléculas pequeñas o productos biológicos) contra moléculas de puntos de control inmunitarios tales como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD39, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM quinasa, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, A2BR, HIF-2 α , B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula del punto de control estimulante seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, CD137 y STING. En algunas realizaciones, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula del punto de control inhibidora seleccionada de B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4,IDO, TDO, Arginasa, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT y VISTA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab o PDR001. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A (atezolizumab) o MEDI4736 (durvalumab).

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525. En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o, MK-4166, INCAGN01876 o MK-1248. En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula del punto de control

inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión de OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562 o, INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 o LAG525. En algunas realizaciones, la proteína de fusión de OX40L es MEDI6383

5 Ejemplos

Las preparaciones de compuestos siguientes se facilitan para ayudar al experto en la materia a entender con más claridad y a practicar la presente divulgación. No deben considerarse como limitantes del alcance de la divulgación, sino simplemente como ilustrativas y representativas de la misma. En la medida en que los ejemplos siguientes se refieren a una materia objeto no definida en las reivindicaciones, se proporcionan con fines de referencia.

Todos los disolventes usados estaban disponibles en el mercado y se usaron sin más purificación. Habitualmente las reacciones se llevaron a cabo usando disolventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno.

15 Los espectros ^1H se registraron a 400 MHz o 300 MHz para protón en un espectrómetro de RMN Bruker 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBO o Bruker BBFO ULTRASHIELD™300 AVANCE III, respectivamente. Todos los disolventes deuterados habitualmente contenían del 0,03 % al 0,05 % v/v de tetrametilsilano, que se usó como señal de referencia (ajustado a δ 0,00 para ^1H y ^{13}C).

20 Los análisis de LCMS se llevaron a cabo en un SHIMADZU LCMS que consiste en un LTFLC 20-AD y detector LCMS 2020 MS. El detector de matriz de diodos se escaneó a 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electronebulización (ESI) que funciona en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se escaneó entre 90-900 m/z con un tiempo de escaneo de 0,5 a 3,0 s.

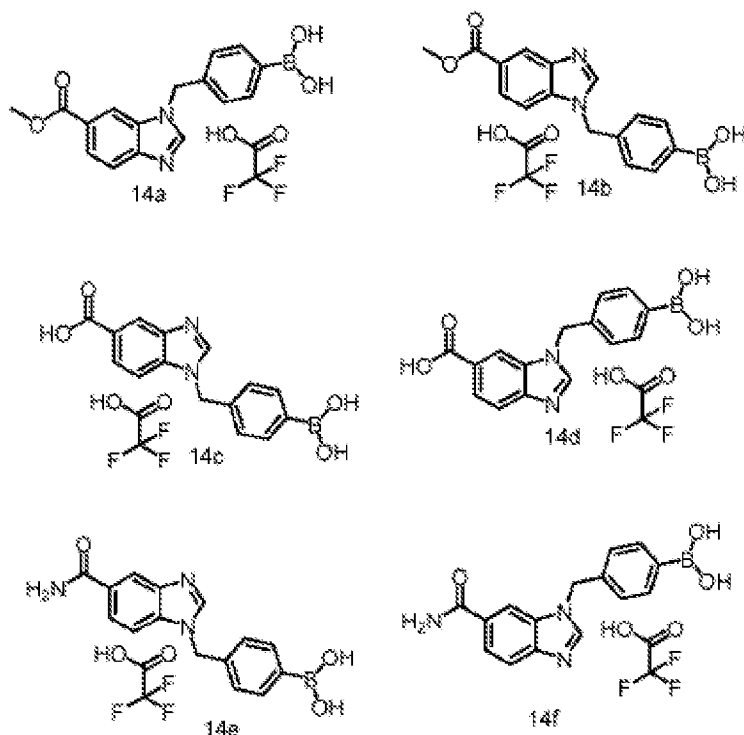
25 Los análisis de HPLC se llevaron a cabo en un SHIMADZU LTFLC con dos bombas LC20 AD y un detector de matriz de fotodiodos SPD-M20A. La columna usada fue una XBridge C18, 3,5 μm , 4,6 \times 100 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 10 min con un tiempo total de ejecución de 15 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,5 ml/min. El detector de matriz de diodos se escaneó a 200-400 nm.

30 Se realizó cromatografía de capa fina (TLC) en Alugram® (Gel de Sílice 60 F254) de Mancherey-Nagel y habitualmente se usó UV para visualizar las manchas. En algunos casos se emplearon también otros métodos de visualización. En estos casos la placa de TLC se desarrolló con yodo (generada añadiendo aproximadamente 1 g de I_2 a 10 g de gel de sílice y mezclando en profundidad), ninhidrina (disponible en el mercado en Aldrich) o Magic Stain (generado mezclando en profundidad 25 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 5 g $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{IV})(\text{NO}_3)_6$ en 450 ml de agua y 50 ml de H_2SO_4 concentrado) para visualizar el compuesto. Se realizó cromatografía ultrarrápida usando 40-63 μm (230-400 mesh) de gel de sílice de Silicycle siguiendo técnicas similares a las divulgadas en Still, W. C.; Kahn, M.; y Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923. Los disolventes habituales usados para cromatografía ultrarrápida o cromatografía de capa fina eran mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, acetato de etilo/metanol y hexanos/acetato de etilo.

Ejemplos de síntesis

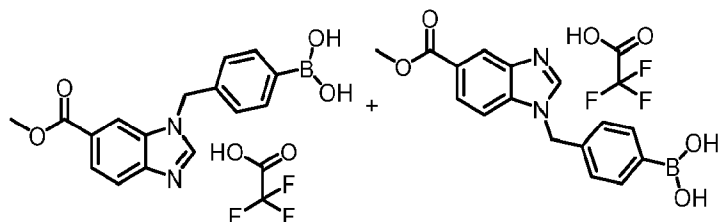
Ejemplo 14

45 Síntesis de sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14a), sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)-fenilborónico (14b), sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-((4-(dihidroxiboranil)fenil)metil)-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (14c), sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-((4-(dihidroxiboranil)fenil)metil)-1,3-benzodiazol-6-carboxílico (14d), sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14e) y sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico



Etapa 1: sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14a) y sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14b)

5



A una solución de 1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,838 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro sódico (170 mg, 4,257 mmol, 1,50 equiv., 60 % de pureza) a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos, se le añadió ácido 4-(bromometil)fenilborónico (732 mg, 3,406 mmol, 1,20 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 500 mg de una mezcla de sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14a) y sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14b). Se purificaron 250 mg de la mezcla mediante HPLC prep. con las condiciones de columna siguientes: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19x250 mm, 5 um; Fase móvil A: Agua (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 12 % de B a 18 % de B en 17 min, 220 y 254 nm. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se liofilizaron para dar dos fracciones.

10

Fracción 1: Tr: 12,77 min. 70,3 mg (6 % de rendimiento) de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 311,2 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,05-9,01 (m, 1H), 8,43-8,10 (m, 3H), 7,94-7,76 (m, 5H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,71-5,69 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 3H).

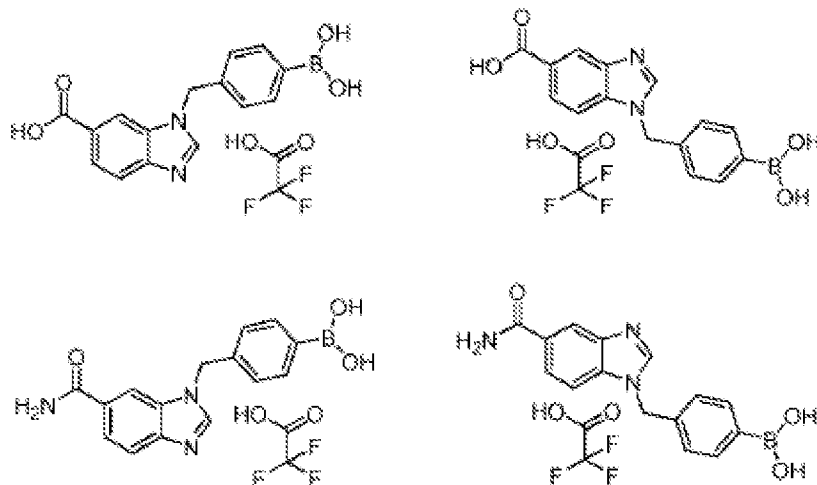
15

Fracción 2: Tr: 14,7 min. 80,8 mg (6 % de rendimiento) de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico en forma de un sólido de color blanco (14b). MS (ESI, ion pos.) m/z: 311,2 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,05-9,01 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,77-7,50 (m, 5H), 7,36-7,32 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

20

Etapa 2: sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-((4-(dihidroxiboranil)fenil)metil)-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (14c), sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-((4-(dihidroxiboranil)fenil)metil)-1,3-benzodiazol-6-carboxílico (14d), sal del

ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14e) y sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14f).



5

Una mezcla de sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico y ácido 4-((5-(metoxicarbonil)-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14a y 14b) (250 mg, 1 equiv.) se disolvió en amoníaco acuoso (10 ml). Después de agitar a 80 °C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con las condiciones siguientes

10 Columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19×250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (TFA al 0,05 %), Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 15 % de B en 14 min, 220 y 254 nm. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y se liofilizaron para dar cuatro fracciones.

15 Fracción 1: Tr: 7,25 min. 16,8 mg (5 % de rendimiento) de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 3-((4-(dihidroxiboranil)fenil)metil)-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (14c) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 297,2 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94-7,75 (m, 4H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,65 (s, 2H).

20 Fracción 2: Tr: 8,92 min. 20,6 mg (6 % de rendimiento) de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-((4-(dihidroxiboranil)fenil)metil)-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (14d) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 297,3 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,81 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26-7,85 (m, 4H), 7,76-7,61 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,57 (s, 2H).

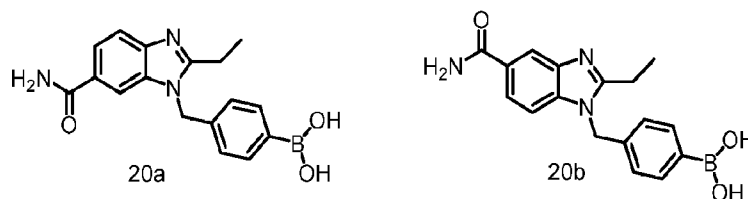
25 Fracción 3: Tr: 10,22 min. 42,8 mg (13 % de rendimiento) de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((6-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14e) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 296,2 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,27 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97-7,73 (m, 5H), 7,50-7,20 (m, 5H), 5,68 (s, 2H).

30 Fracción 4: Tr: 11,84 min. 53,0 mg (16 % de rendimiento) de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (14f) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 296,2 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,20 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 3H), 5,66 (s, 2H).

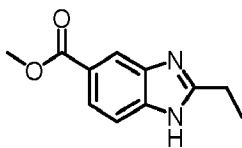
Ejemplo 20

35

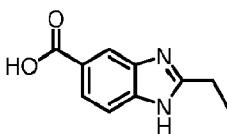
Síntesis de ácido 4-((6-carbamoil-2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenilborónico (20a), ácido 4-((5-carbamoil-2-etil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (20b)



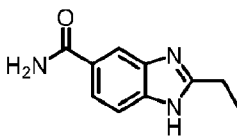
40

Etapas 1: 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo

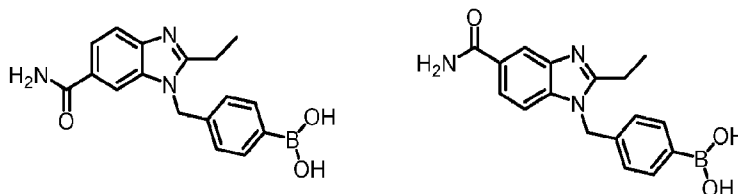
5 A una solución de 3,4-diaminobenzoato de metilo (500 mg, 3,01 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetil-propenamida (5 ml) se le añadió clorhidrato de 1H-imidazol (63 mg, 0,60 mmol, 0,20 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas a 140 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3) para dar 0,36 g (51 %) de 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,79-12,33 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,87 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapas 2: ácido 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico

15 A una solución de 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,47 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico (176 mg, 4,41 mmol, 3,00 equiv.) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a pH = 3 con cloruro de hidrógeno 2 N (3 ml) y se formó un precipitado de color blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar 0,25 g (89 %) de ácido 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapas 3: 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida

25 Se añadió ácido 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (250 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv.) a cloruro de tionilo (15 ml), dando como resultado una suspensión, que se agitó durante 1 hora a 80 °C. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar el intermedio cloruro de ácido en forma de un sólido de color pardo, que se suspendió en diclorometano y se añadió lentamente en una solución en agitación de amoniaco en metanol (10 ml, 7 M, 70 mmol, 53,26 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar 0,23 g (92 %) de 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo.

Etapas 4: ácido (4-((6-carbamoi-2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)borónico (20a) y ácido 4-((5-carbamoi-2-etil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (20b)

40 A una suspensión de hidruro sódico (44 mg, 1,82 mmol, 1,50 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió una solución de 2-etil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida (230 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió una solución de ácido 4-(bromometil)fenilborónico (313 mg, 1,46 mmol, 1,20 equiv.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de hidrógeno 2 N (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con las condiciones de columna siguientes: columna XBridge C18 OBD, 100 Å, 19×250, 5 µm; Fase móvil A: agua (FA al 0,05 %), Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 7 % de B a 14 % de B en 7 min; 220 y 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para dar dos fracciones.

Fracción 1: Tr = 5,35 min. 23,4 mg (5 % de rendimiento) del ácido (4-((6-carbamoi-2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)metil)fenil)borónico (20a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 323,8 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,86 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

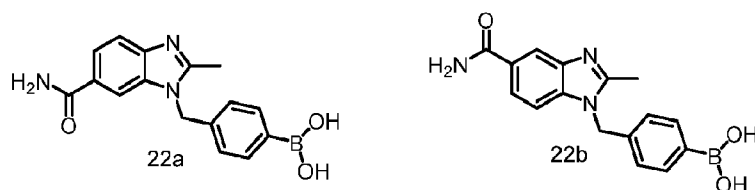
5 Fracción 2: Tr = 7,13 min. 17,5 mg (4 % de rendimiento) del ácido 4-((5-carbamoil-2-etil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (20b) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 324,4 (M+1). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,69 (s, 0,7HCOOH), 8,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 0,7HCOOH), 8,02 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,86 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

10

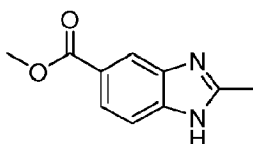
Ejemplo 22

Síntesis de ácido 4-((6-carbamoil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenilborónico (22a) y ácido 4-((5-carbamoil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenilborónico (22b)

15



Etapa 1: 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo



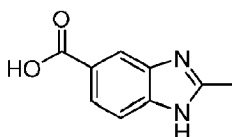
20

A una solución en agitación de 3,4-diaminobenzoato de metilo (1,00 g, 6,02 mmol, 1,00 equiv.) en dimetilacetamida (15 ml) se le añadió clorhidrato de imidazol (307 mg, 3,01 mmol, 0,50 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 8 h a 150 °C, la mezcla se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: EP/AE 4:1) para dar 0,95 g (71 % de rendimiento) of 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo.

25

Etapa 2: ácido 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico

30

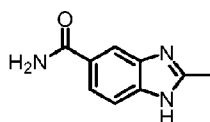


A una solución en agitación de 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,63 mmol, 1,00 equiv., 86 %) en MeOH (5,00 ml) y H₂O (5,00 ml) se le añadió NaOH (210 mg, 5,23 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó a pH 4~5 con ácido clorhídrico concentrado a 0 °C. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 300 mg (74 % de rendimiento) de ácido 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico.

35

Etapa 3: 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida

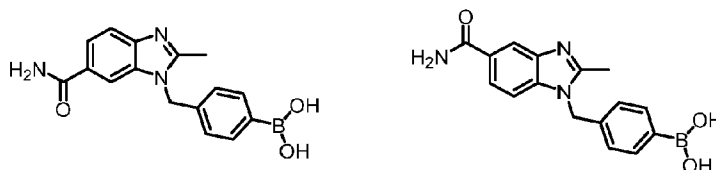
40



Una suspensión de ácido 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (300 mg, 1,70 mmol, 1,00 equiv.) en cloruro de tionilo (10 ml) se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano (10 ml) y se añadió a una solución en agitación de amoniaco en metanol (10 ml, 7 M, 70 mmol, 41,11 equiv.) a temperatura ambiente lentamente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar 180 mg (60 % de rendimiento) de 2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ion pos.) m/z: 176,25 (M+1).

45

Etapa 4: ácido 4-((6-carbamoi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-borónico (22a) y ácido 4-((5-carbamoi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-borónico (22b)



5

A una suspensión de hidruro sódico (43 mg, 1,78 mmol, 2,0 equiv.) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadió 1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida (180 mg, 0,89 mmol, 1,00 equiv., 80 %) a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió ácido 4-(bromometil)fenilborónico (230 mg, 1,07 mmol, 1,20 equiv.) a esta temperatura y la mezcla se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro de hidrógeno 2 N y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con Columna: columna Sunfire prep C18, 30*150, 5 um; Fase Móvil A: Agua (AF al 0,1 %), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 2 B a 9 B en 10 min; 254/220 nm; TR1: 7,62; 9,32; TR2:; Volumen de inyección: ml; Number Of Runs:;. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para dar dos fracciones.

15

Fracción 1: Tr: 7,62 min. 84 mg (29 % de rendimiento) de ácido 4-((6-carbamoi-2-metil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (22a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 310,3 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95-12,63 (s, 0,3HCOOH), δ 8,20-7,91 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

20

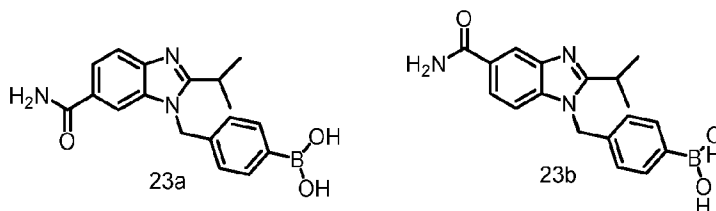
Fracción 2: Tr: 9,32 min. 110 mg (37 % de rendimiento) de ácido 4-((5-carbamoi-2-metil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (22b) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 310,3 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 2,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H).

25

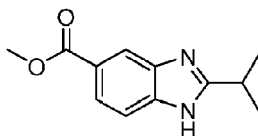
Ejemplo 23

Síntesis de ácido 4-((6-carbamoi-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (23a) y ácido 4-((5-carbamoi-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (23b)

30



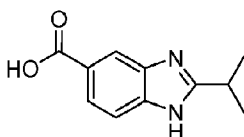
Etapa 1: 2-isopropil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo



35

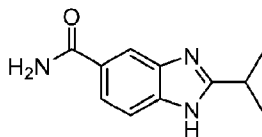
El compuesto del título se sintetizó mediante el método en la etapa 1 del ejemplo 22 excepto porque se usó porque se usó N,N-dimetilisobutiramida (5 ml) en lugar de dimetilacetamida.

Etapa 2: ácido 2-isopropil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó mediante el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 22 excepto porque se usaron 2-isopropil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxilato de metilo (220 mg) e hidróxido sódico (121 mg, 3,02 mmol, 3,00 equiv.).

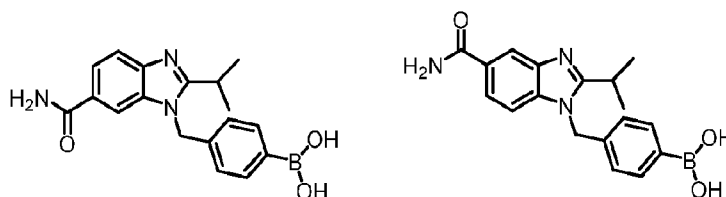
45

Etapas 3: 2-isopropil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó mediante el método descrito en la etapa 3 del ejemplo 22 excepto porque se usó ácido 2-isopropil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico (180 mg).

Etapas 4: ácido 4-((6-carbamoil-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (23a) y ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (23b)

10



15

El compuesto del título se sintetizó mediante el método descrito en la etapa 4 del ejemplo 22 excepto porque se usó 2-isopropil-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxamida (160 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las condiciones de columna siguientes: columna XBridge C18 OBD, 100 Å, 19x250, 5 µm; Fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 7 % de B a 15 % de B en 7 min; 220 y 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para dar dos fracciones.

20

Fracción 1: Tr = 5,55 min. 43,4 mg (16 % de rendimiento) del ácido 4-((6-carbamoil-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (23a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 338,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,06-8,01 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

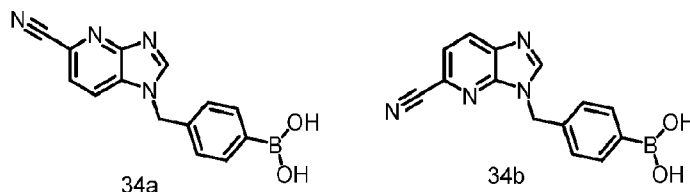
25

Fracción 2: Tr = 7,22 min. 37,6 mg (13 % de rendimiento) del ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico (23b) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 338,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)

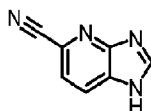
Ejemplo 34

30

Síntesis de ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (34a) y ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (34b)



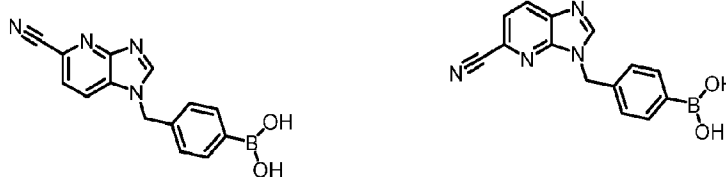
35

Etapas 1: 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carbonitrilo

40

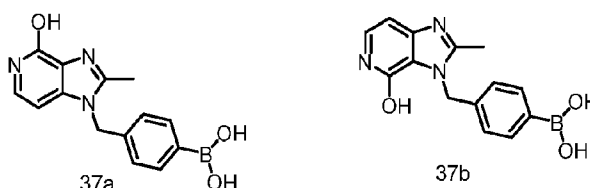
Una solución de 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida (150 mg, 0,93 mmol) en POCl₃ (8,00 ml) se agitó durante 3 horas a 110 °C en un baño con aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: EA/MEOH 85:15) para obtener 130 mg (91,0 % de rendimiento) de 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino.

45

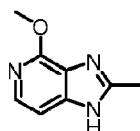
Etapas 2: ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (34a) y ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (34b)

- 5 Los compuestos del título se sintetizaron mediante el método descrito en la etapa 4 del ejemplo 22 excepto porque se usó 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carbonitrilo (150 mg, 1,04 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las condiciones siguientes (Columna: columna Sunfire prep C18, 30*150, 5 um; Fase Móvil A: Agua (AF al 0,1 %), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 5 B a 30 B en 10 min; 254/220 nm; TR1: 8,82 min; TR2: 9,12 min) para dar dos fracciones:
- 10 Fracción 1: Tr: 8,82 min. 20,7 mg (7,07 % de rendimiento) del ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (34b) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 278,85 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,98 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,61 (s, 2H).
- 15 Fracción 2: Tr: 9,12 min. 16,4 mg (5,42 % de rendimiento) del ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (34a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 279,20 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,94 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H).
- 20 **Ejemplo 37 (Para referencia)**

Síntesis de ácido 4-((4-hidroxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (37a) y ácido 4-((4-hidroxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (37b)



25

Etapas 1: 4-metoxi-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina

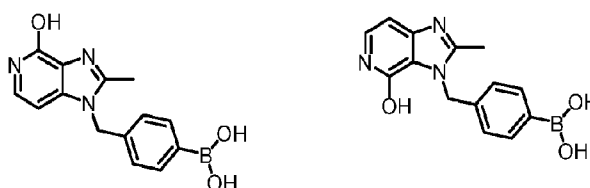
30

- A una solución en agitación de 2-metoxipiridin-3,4-diamina (300 mg, 2,156 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (5,00 ml) se le añadió Pd/C (210 mg, 1,078 mmol, 0,5 equiv.) y acetaldehído (95 mg, 1,617 mmol, 1,50 equiv.). Después de agitar durante 12 horas a 120 °C en un baño de aceite, la mezcla se concentró a presión reducida. Después de agitar durante 24 h, la mezcla resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 3:2) para dar 4-metoxi-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (300 mg, 56,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

35

Etapas 2: ácido 4-((4-hidroxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (37a) y ácido 4-((4-hidroxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (37b)

40



45

Se puso NaH (101 mg, 4,204 mmol, 2 equiv.) en un matraz de tres bocas que se purgó con nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4-metoxi-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (343 mg, 2,10 mmol, 1,00 equiv.) en

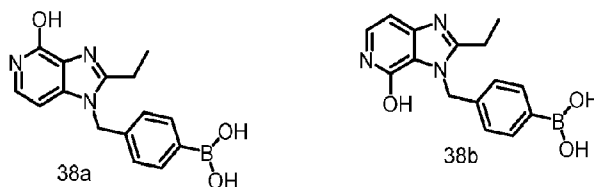
DMF (6.00 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió ácido 4-(bromometil)fenilborónico (542 mg, 2,522 mmol, 1,20 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente, después se inactivó con ácido clorhídrico (3 N, 5,0 ml) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las condiciones siguientes (Columna: Columna XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm X 250 mm; Fase móvil A: agua (FA al 0,05 %), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 B a 12 B en 7 min; 254/220 nm; TR1: 7,13 min; TR2: 8,42 min) para proporcionar dos fracciones:

Fracción 1: Tr: 7,13 min. 32,7 mg (5,3 % de rendimiento) de ácido 4-((4-hidroxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (37b). MS (ESI, ion pos.) m/z: 284,25 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* = 11,1, 7,1 Hz, 3H), 6,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

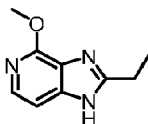
Fracción 2: Tr: 8,42 min. 3,7 mg (0,6 % de rendimiento) de ácido 4-((4-hidroxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (37a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 284,25 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,12 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 38

Síntesis de ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (38a) y ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (38b)

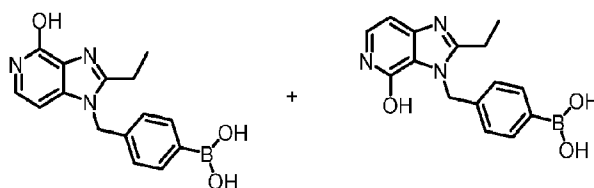


Etapa 1: 2-etil-4-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridina



El compuesto se sintetizó según la etapa 1 del ejemplo 37 excepto porque se usaron 2-metoxipiridin-3,4-diamina (500 mg, 3,59 mmol) y propionaldehído (208 mg, 3,59 mmol). Rendimiento: 200 mg (30,8 %).

Etapa 2: ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (38a) y ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (38b)



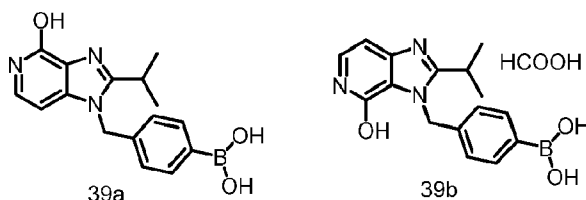
Los compuestos del título se sintetizaron según la etapa 2 del ejemplo 37 excepto porque se usó 2-etil-4-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridina (350 mg, 1,975 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las condiciones siguientes (Columna: columna Sunfire prep C18, 30*150, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (AF al 0,1 %), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 8 B a 25 B en 10 min; 254/220 nm; TR1: 5,08 min; TR2: 6,10 min) para proporcionar dos fracciones:

Fracción 1: Tr: 5,08 min. 12,7 mg (2,1 % de rendimiento) de ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (38b). MS (ESI, ion pos.) m/z: 298,25 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,27 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 39,2 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,67 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

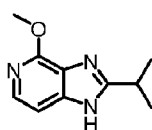
Fracción 2: Tr: 6,10 min. 13,8 mg (2,3 % de rendimiento) de ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (38a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 298,20 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (dd, *J* = 29,5, 7,0 Hz, 3H), 6,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,71 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 39

Síntesis de ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (39a) y ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico con ácido fórmico (39a)

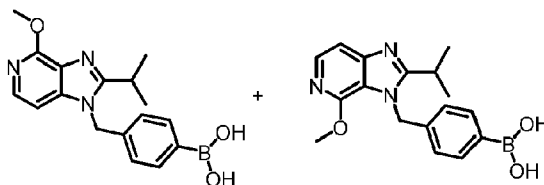
**Etapa 1: 2-isopropil-4-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridina**

10



Los compuestos del título se sintetizaron mediante el método descrito en la etapa 1 del ejemplo 37 excepto porque se usaron 2-metoxipiridin-3,4-diamina (500 mg, 3,59 mmol) e isobutiraldehído (285 mg, 3,952 mmol). Rendimiento: 370 mg (46,2 %). MS (ESI, ion pos.) m/z: 192,25 (M+1).

15

Etapa 2: ácido 4-((2-isopropil-4-metoxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (39a) y ácido 4-((2-isopropil-4-metoxiimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (39b)

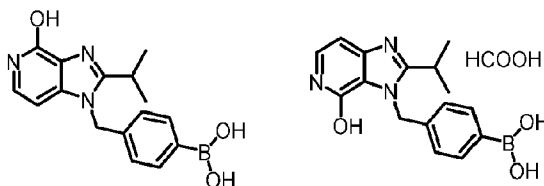
20

Los compuestos se sintetizaron según la etapa 4 del ejemplo 22 excepto porque se usó 2-isopropil-4-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridina (370 mg, 1,935 mmol) y el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 420 mg (58,6 % de rendimiento) de una mezcla de ácido 4-((2-isopropil-4-metoxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico y ácido 4-((2-isopropil-4-metoxiimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (proporción = 1:1) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI, ion pos.) m/z: 325,90 (M+1).

25

Etapa 3: formiato del ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (39a) y el ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (39a)

30



A una solución de una mezcla de ácido 4-((2-isopropil-4-metoxiimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico y ácido 4-((2-isopropil-4-metoxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (420 mg, 1,033 mmol, 1,00 equiv., 80 %) en ACN (10,00 ml) se le añadió TMSI (1,29 g, 6,458 mmol, 5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (Columna: columna Sunfire prep C18, 30*150, 5 um; Fase Móvil A: Agua (AF al 0,1 %), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 9 B a 20 B en 10 min; 254/220 nm; TR1: 8,12 min; TR2: 8,90 min) para dar dos fracciones:

35

40

Fracción 1: Tr: 8,12 min. 74,2 mg (19,5 % de rendimiento) de ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (39b) en forma de sal formiato (sólido de color amarillo claro). MS (ESI, ion pos.) m/z: 312,25 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* = 16,9, 7,1 Hz, 3H), 6,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

45

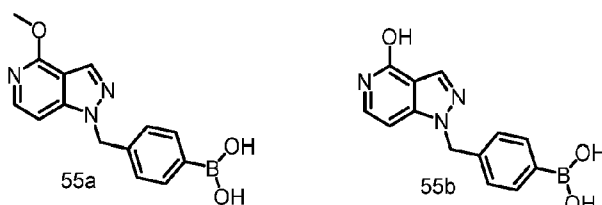
Fracción 2: Tr: 8,90 min. 108,3 mg (33,0 % de rendimiento) de ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (39a) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ion pos.) m/z: 312,30 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,11 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,57-6,44 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

5

Ejemplo 55 (Para referencia)

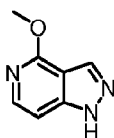
Síntesis de ácido 4-((4-metoxipirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (55a) y ácido 4-((4-hidroxipirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (55b)

10



Etapas 1: 4-metoxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

15

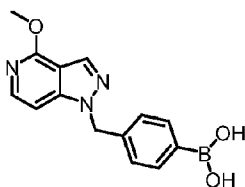


A una solución de NaOMe al 30 % en MeOH (10,00 ml) se le añadió 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (500,00 mg, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 140 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-metoxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (300 mg, 60,54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

20

Etapas 2: ácido 4-((4-metoxipirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (55a)

25

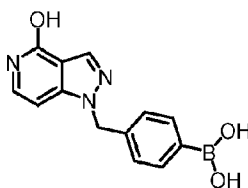


A una solución de 4-metoxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (280 mg, 1,840 mmol, 1,00 equiv., 98 %) en DMF (10,00 ml) se le añadió ácido 4-(bromometil)fenilborónico (474 mg, 2,21 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (1,20 g, 3,68 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna: columna Sunfire prep C18, 30*150, 5 um; Fase Móvil A: Agua (AF al 0,1 %), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 20 B a 30 B en 10 min; 254/220 nm; TR1: 5,02 min; TR2: 9,17 min) para dar 100 mg (18,4 % de rendimiento) de ácido 4-((4-metoxipirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (55a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 284,25 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,90 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

35

Etapas 3: ácido 4-((4-hidroxipirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico

40

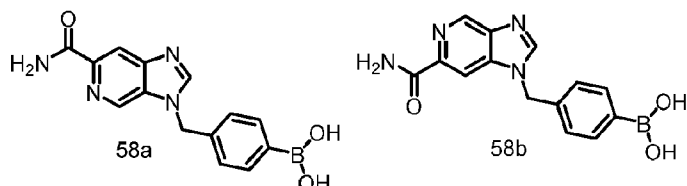


En una solución de ácido 4-((4-metoxipirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (55a, 85,00 mg, 0,300 mmol, 1,00 equiv.) en ACN (5 ml) se le añadió TMSI (1,0 ml). Después de agitar durante 1 h a 90 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las condiciones siguientes (Columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 um; Fase Móvil A: Agua (AF al 0,1 %), Fase Móvil B:

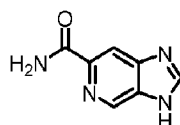
ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10 de B a 71 de B en 7 min; 254/220 nm; TR: 5,83 min) para proporcionar ácido 4-((4-hidroxipirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (55c, 57,0 mg, 67,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 270,20 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,05 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 7,82-7,69 (m, 2H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,70-6,61 (m, 1H), 5,54 (s, 2H)

Ejemplo 58 (Para referencia)

Síntesis de ácido 4-((6-carbamoilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (58a) y ácido 4-((6-carbamoilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (58b)

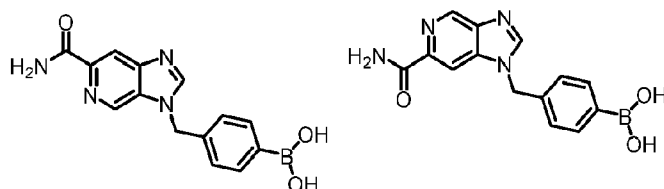


Etapa 1: 3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxamida



Se disolvió 3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo (200 mg, 1,13 mmol) en NH₃-H₂O (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad para dar 3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxamida (180 mg, 98,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2: ácido 4-((6-carbamoilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (58a) y ácido 4-((6-carbamoilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (58b)



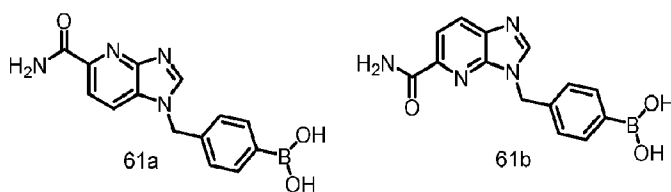
Los compuestos del título se sintetizaron mediante el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 55 excepto porque se usó 3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxamida (80 mg, 0,493 mmol). Se obtuvieron dos fracciones:

Fracción 1: Tr: 13,05 min. 28,9 mg (18,9 % de rendimiento) de ácido 4-((6-carbamoilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico (58b) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 297,30 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,66 (s, 2H).

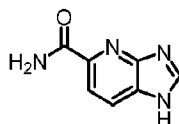
Fracción 2: Tr: 14,0 min. 21,2 mg (13,9 % de rendimiento) de ácido 4-((6-carbamoilimidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)fenilborónico (58a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 297,30 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 3H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H).

Ejemplo 61

Síntesis de ácido 4-((5-carbamoilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (61a) y ácido 4-((5-carbamoilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (61b)



Etapas 1: 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida

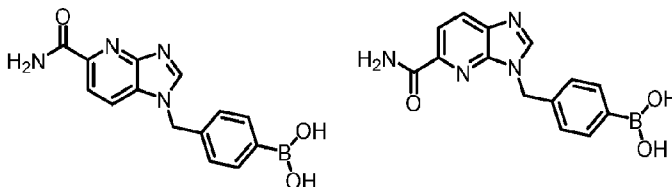


5

El compuesto del título se sintetizó mediante el método descrito en la etapa 1 del ejemplo 58 excepto porque se usó 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 2,26 mmol). Rendimiento: 350 mg (83,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10

Etapas 2: ácido 4-((5-carbamoylimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (61a) y ácido 4-((5-carbamoylimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (61b)



15

Los compuestos del título se sintetizaron mediante el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 55 excepto porque se usó 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida (100 mg, 0,62 mmol). Se obtuvieron dos fracciones:

20

Fracción 1: Tr: 13,05 min. 40,4 mg (21,3 % de rendimiento) de ácido 4-((5-carbamoylimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (61a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 297,25 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,83 (s, 1H), 8,17-8,05 (m, 4H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H).

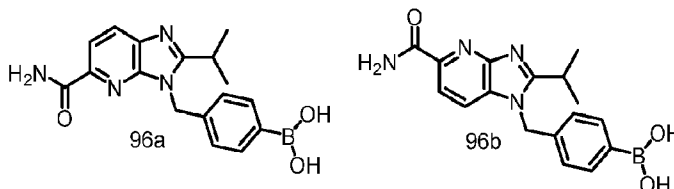
25

Fracción 2: Tr: 14,0 min. 44,8 mg (23,6 % de rendimiento) de ácido 4-((5-carbamoylimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (61b) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 297,30 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,78 (s, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,60 (s, 2H).

Ejemplo 96

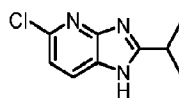
30

Síntesis de ácido 4-((5-carbamoyl-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (96a) y ácido 4-((5-carbamoyl-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (96b)



35

Etapas 1: 5-cloro-2-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridina

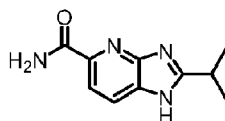


40

Una solución de 6-cloropiridin-2,3-diamina (1,0 g, 6,96 mmol) en ácido acético (20 ml) se agitó durante 12 horas a 135 °C en un baño con aceite. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó al vacío para dar 5-cloro-2-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridina (1,1 g, 77 %) en forma de un

sólido de color pardo.

Etapa 2: 2-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida



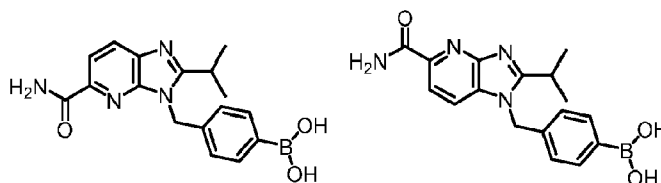
5

A una solución en agitación de NH₃ (g) (80,00 ml, 7 M) en MeOH se le añadió 5-cloro-2-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridina (1,10 g, 5,6 mmol, 1,00 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (523 mg, 0,716 mmol, 0,10 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas a 120 °C en el reactor de presión elevada a 2026,5 KPa (20 atm) lleno con monóxido de carbono, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: DCM/MEOH 95:5) para dar 2-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida (769 mg, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

10

Etapa 3: ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (96a) y ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (96b)

15



20

Los compuestos del título se sintetizaron mediante el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 61 excepto porque se usó 2-isopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida (150 mg, 0,734 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa con las condiciones siguientes (Columna: columna C18, 30*150, 5 µm; Fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/l + NH₃.H₂O al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 45 ml/min; Gradiente: 15 B a 35 B en 7 min; 254,220 nm; TR1: 3,2 min; TR2: 4,5 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para dar dos fracciones:

25

Fracción 1: Tr: 3,2 min. 87,2 mg (34,8 % de rendimiento) de ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)fenilborónico (96a) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 339,25 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6/D₂O, ppm) δ 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,22 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

30

Fracción 2: Tr: 4,5 min. 78,1 mg (31,4 % de rendimiento) de ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico (96b) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI, ion pos.) m/z: 339,25 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6/D₂O, ppm) δ 7,95 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,30 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

35

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1 Medición de la hidrólisis de pNP-TMP por ENPP1

El p-nitrofeniltimidina 5'-monofosfato (pNP-TMP) es un sustrato sintetizado para ENPP1. El ensayo de actividad enzimática de ENPP1 con el sustrato pNP-TMP se realizó de la siguiente manera:

En primer lugar, en una reacción de 60 µl, se mezclaron 7,5 ng de ENPP1 purificada con compuestos de la presente divulgación (compuesto de prueba) que variaban de 13,7 pM a 10 µM. La incubación de ENPP1 con los compuestos se fijó a 25 °C durante 10 min. Las reacciones con DMSO únicamente (con ENPP1 pero sin compuesto) dieron la reacción más rápida (Actividad MÁX). Para cada dilución de compuesto, se incluyeron pocillos con tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 8,8, NaCl 250 mM, BSA 0,1 mg/ml, DMSO al 1 %) solo pero sin ENPP1 como controles para restar la absorbancia obtenida del compuesto de ensayo a 405 nm.

45

En segundo lugar, después de 10 minutos de incubación de ENPP1 y el compuesto de prueba, el ensayo se inició transfiriendo 50 µl de la reacción de ENPP1/compuesto de prueba mencionada anteriormente a 50 µl de pNP-TMP 1 mM en tampón de ensayo, lo que da como resultado una reacción total de 100 µl en placas de 96 pocillos con fondo transparente. La absorbancia a 405 nm se registró inmediatamente en modo cinético mediante el lector de placas multimodo PerkinElmer 2300 Enspire.

55

Para cada inhibidor, la actividad específica de ENPP1 se calculó utilizando la siguiente ecuación: Actividad de ENPP1 (pmol/min/µg) = V_{máx} ajustada (DO405nm/min) X factor de conversión (pmol/DO405nm)/cantidad de enzima (µg)

$V_{\text{máx ajustada}} = V_0 \times (K_m + (S))/(S)$. En este ensayo, $K_m = 232 \mu\text{M}$, $(S) = 500 \mu\text{M}$. $V_{\text{máx ajustada}} = 1,464 \times V_0$.

$V_0 = (\text{DO405nm con ENPP1} - \text{DO405 nm blanco de ENPP1})/\text{minutos}$. Se representó gráficamente la DO405 nm, con el blanco restado, frente al tiempo (minutos), la tasa lineal inicial es V_0 . blanco restado, frente al tiempo (minutos), la tasa lineal inicial es V_0 .

El factor de conversión (pmol/DO405nm) se determinó representando gráficamente la cantidad de patrón, 4-Nitrofenol (Sigma-Aldrich, n.º de catálogo 241326), contra la absorbancia a 405 nm. La pendiente es el factor de conversión. El porcentaje de actividad de ENPP1 para cada muestra se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de actividad enzimática} = \text{actividad enzimática de la muestra} / \text{actividad MÁX} \times 100 \%$$

Para determinar el CI_{50} para cada compuesto, los valores de concentración del compuesto y los valores de porcentaje de actividad enzimática se insertaron en GraphPad Prism (GraphPad Prism versión 7.0 para Windows, programa informático GraphPad, La Jolla California EE. UU., www.graphpad.com), y se utilizó el análisis de transformación de Prism para convertir los valores del eje de abscisas (concentración del compuesto) a logaritmos. Se realizó un análisis de regresión no lineal de pendiente variable sigmoidea utilizando la siguiente ecuación: $Y = \text{Abajo} + (\text{Arriba} - \text{Abajo}) / (1 + 10^{-(\text{Log}CI_{50} \times \text{X}) \times \text{Pendiente}})$.

Los valores de k_i para cada compuesto se calcularon a partir de la CI_{50} observada del análisis de GraphPad utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i = CI_{50} / (1 + (S)/K_M)$. (S) en este caso es $500 \mu\text{M}$ y K_M se determina como de $232 \mu\text{M}$.

La K_i para los compuestos representativos de la Tabla de Compuestos 1 anterior se proporciona en la Tabla 2 a continuación:

Grupo A (< 10 nM)	Grupo B (< 100 nM)
Comp. 17, 36, 37, 59, 70, 144, 146	Comp. 73, 75,

Ejemplo 2

Medición de la hidrólisis de 2'3'-cGAMP por ENPP1

La ENPP1 cataliza la hidrólisis de 2'3'-cGAMP en 5'-AMP y 5'-GMP y, por tanto, la actividad de la enzima ENPP1 con 2'3'-cGAMP como sustrato se controla mediante la medición del producto 5'-AMP. El kit de ensayo AMP-Glo de Promega (número de catálogo V5012) se utiliza para medir la producción de 5'-AMP.

En primer lugar, se prepara una incubación de ENPP1 y del compuesto de prueba en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 8,8, NaCl 250mM, BSA 0,1 mg/ml, DMSO al 1 %) con las siguientes condiciones: concentración ENPP1: 1,25 nM; concentración del compuesto de prueba que varía de 68 pM a 20 μM . Esta incubación se lleva a cabo a 25 °C durante 10 min.

En segundo lugar, después de 10 minutos de incubación de ENPP1 y del compuesto de prueba, preparar en una placa aparte, 15 μl del sustrato 2'3'-cGAMP a 200 μM en tampón de ensayo. A continuación, se transfieren 15 μl de la incubación de ENPP1/Compuesto a la solución 2'3'-cGAMP 200 μM para iniciar la reacción. La mezcla de 30 μl se incuba durante 30 min a 25 °C. En todos estos ensayos se incluye un control de DMSO sin compuesto que proporciona la producción máxima de 5'-AMP (ULR MÁX). Después de 30 min, la reacción se detiene calentando a 90 °C durante 3 min.

En tercer lugar, se utiliza el kit Promega AMP-Glo para detectar la producción de 5'-AMP como medida de la actividad de la enzima ENPP1. Para hacer esto, se transfieren 10 μl de los 30 μl de reacción total mencionados anteriormente por muestra a una placa de ensayo de sólida blanca de 384 pocillos para medir la producción de 5'-AMP. Para cada pocillo, se añaden 10 μl de Reactivo I AMP-Glo, se mezcla bien y se incuba durante 1 hora a 25 °C. En este momento se prepara la solución de detección de AMP y se añaden 20 μl por pocillo y la solución resultante se incuba durante 1 hora a 25 °C. Se ejecutan duplicados para cada concentración de inhibidor. La señal de luminiscencia (unidades de luminiscencia relativas, ULR) se registra utilizando un lector de placas multimodo PerkinElmer 2300 Enspire.

El % de inhibición se calcula usando la siguiente ecuación: $\% \text{ de inhibición} = (\text{ULR MÁX} - \text{ULR de la muestra}) / \text{ULR MÁX} \times 100 \%$.

Los valores de CI_{50} de los compuestos se determinan cargando los datos de concentración de compuestos y valores de porcentaje de inhibición en GraphPad Prism (GraphPad Prism versión 7.0 para Windows, programa informático GraphPad, La Jolla California EE. UU., www.graphpad.com) y realizó un ajuste de regresión no lineal de pendiente

variable sigmoidea.

Los valores de k_i para cada compuesto se calcularon a partir de la CI_{50} observada del análisis de GraphPad utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i = CI_{50}/(1+(S)/K_M)$. (S) en este caso es 100 μ M y K_M es 32 μ M.

5 Ejemplos de formulación

Las formulaciones farmacéuticas siguientes son representativas de un compuesto de la presente divulgación.

10 Formulación en comprimidos

Los ingredientes siguientes se mezclan minuciosamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido mg
compuesto de esta divulgación	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

15 Formulación en cápsulas

Los ingredientes siguientes se mezclan minuciosamente y se cargan en una cápsula de gelatina de carcasa dura.

Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
compuesto de esta divulgación	200
lactosa secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

20 Formulación inyectable

Compuesto de la divulgación en HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s. hasta al menos 20 mg/ml.

25 Composición para inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto divulgado en el presente documento con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de solución al 0,9 % de cloruro sódico. La mezcla se incorpora a una unidad de suministro de inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuado para la administración por inhalación.

30 Composición tópica en gel

Composición tópica en gel

Para preparar una composición farmacéutica tópica en gel, se mezclan 100 mg de un compuesto divulgado en el presente documento con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de mistirato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. A continuación, la mezcla de gel resultante se incorpora a recipientes, tales como tubos, que son adecuados para administración tópica.

40 Composición en solución oftálmica

Para prepara una composición farmacéutica en solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto divulgado en el presente documento con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtró usando un filtro de 0,2 micrómetros. La solución isotónica resultante se incorporó después en unidades de suministro oftálmicas, tales como recipientes para gotas oculares, que son adecuados para administración oftálmica.

45 Solución para pulverización nasal

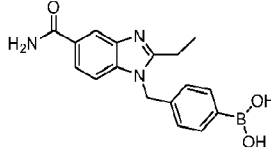
Para preparar una solución farmacéutica para pulverización nasal, se mezclan 10 g de un compuesto divulgado en el presente documento con 30 ml de una solución 0,05 M de tampón fosfato (pH 4,4). La solución se pone en un administrador nasal diseñado para suministrar 100 ul de pulverización en cada aplicación.

50

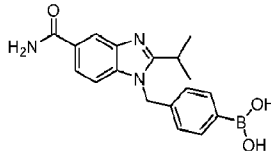
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

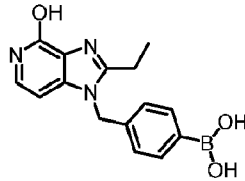
5 ácido 4-((5-carbamoil-2-etil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



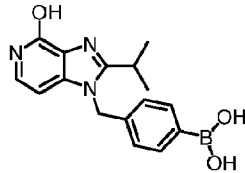
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



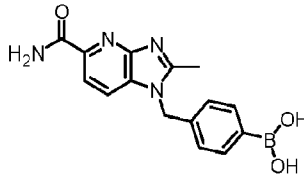
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((2-etil-4-hidroxiimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



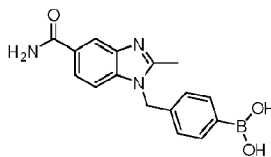
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



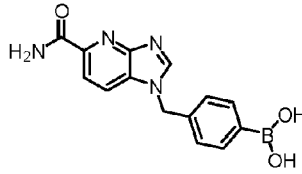
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((5-carbamoil-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((5-carbamoil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

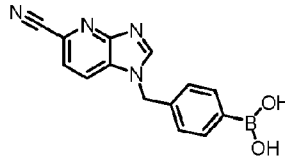


35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((5-carbamoilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



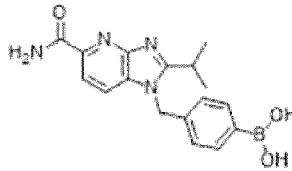
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

5



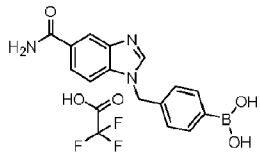
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((5-carbamoyl-2-isopropylimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

10



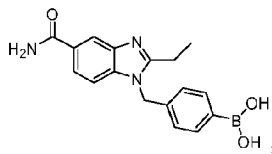
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoyl-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico

15

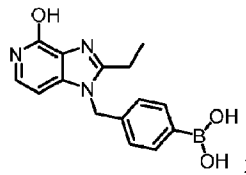


2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

20 ácido 4-((5-carbamoyl-2-ethyl-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



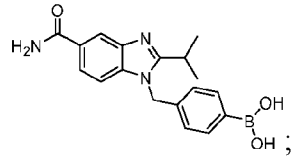
y
 25 ácido 4-((2-ethyl-4-hydroxyimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



o
 30 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

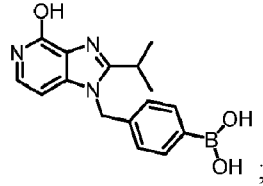
3. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

35 ácido 4-((5-carbamoyl-2-isopropyl-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



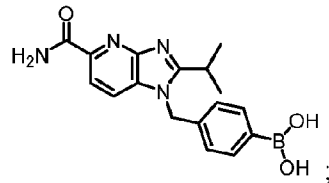
ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

5



y
ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

10

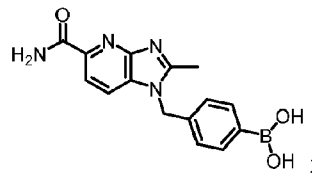


o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

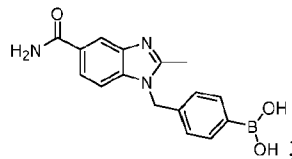
ácido 4-((5-carbamoil-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

20



y
ácido 4-((5-carbamoil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

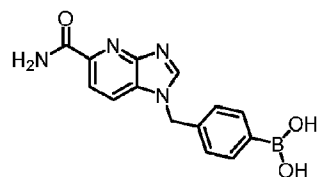
25



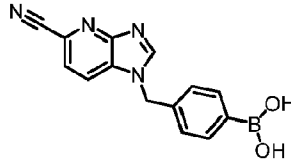
o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

ácido 4-((5-carbamoilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

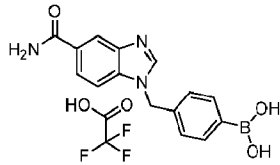


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 ácido 4-((5-cianoimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



5

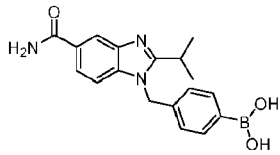
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico



10

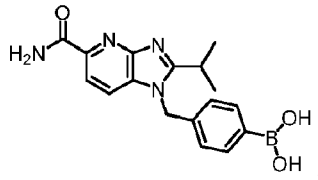
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, seleccionado entre:

ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



15

o
 ácido 4-((5-carbamoil-2-isopropilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



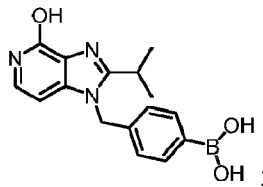
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, seleccionado entre:

25

ácido 4-((4-hidroxi-2-isopropilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:

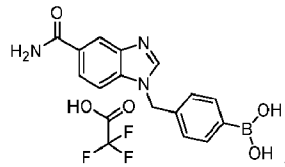


30

o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

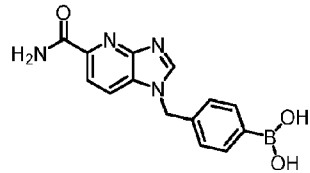
8. El compuesto de la reivindicación 1 o 5, seleccionado entre:
 sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-((5-carbamoil-1,3-benzodiazol-1-il)metil)fenilborónico

35



9. El compuesto de la reivindicación 1 o 5, seleccionado entre:

5 ácido 4-((5-carbamoylimidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)fenilborónico según la estructura siguiente:



10 o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica de la reivindicación 10, para su uso en un método para tratar un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad metabólica o una enfermedad vírica.

20 12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11 en donde el método es para tratar un cáncer.

25 13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 12, en donde el cáncer es carcinoma hepatocelular, glioblastoma, melanoma, cáncer testicular, pancreático, de tiroides o de mama.

14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición para su uso de la reivindicación 12, o 13, en donde el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica, es para su administración con al menos otro agente antineoplásico.

30 15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 14, en donde el al menos otro agente antineoplásico es un inhibidor del punto de control inmunitario.

35 16. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 15, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 o un anticuerpo monoclonal anti-PDL1.

17. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 16, en donde el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 o un anticuerpo monoclonal anti-PDL1 es nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, atezolizumab o durvalumab.