(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 635 262**

(51) Int. CI.:

C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2013 PCT/EP2013/072914**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072244**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2013 E 13785876 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2917185**

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

(30) Prioridad:

09.11.2012 EP 12191959

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BLUM, ANDREAS;
GOTTSCHLING, DIRK;
HECKEL, ARMIN;
HEHN, JOERG;
LEHMANN, THORSTEN y
WIEDENMAYER, DIETER

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

DESCRIPCIÓN

Quinazolinas sustituidas con sulfoximina para composiciones farmacéuticas.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a derivados de quinazolina sustituidos con sulfoximina y su uso como inhibidores de quinasas MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a su uso en el tratamiento o mejora de trastorno mediados por MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y a compuestos intermedios útiles para su preparación.

Además, la presente invención se refiere al uso de derivados de quinazolina sustituidos con sulfoximina de la invención para producir composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades en las que se puede influir por la inhibición de la actividad de quinasa de MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) o diferentes variantes de las mismas. En particular, la presente invención se refiere al uso de derivados de quinazolina sustituidos con sulfoximina de la invención para producir composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o terapia de enfermedades metabólicas, tales como la diabetes, hiperlipidemia y obesidad, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño del riñón, enfermedades inflamatorias y cáncer y sus consiguientes complicaciones y trastornos asociados con estos.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades metabólicas son enfermedades causadas por un proceso metabólico anómalo y pueden ser congénitas debido a una anomalía enzimática heredada o adquiridas debido a una enfermedad de un órgano endocrino o fallo de un órgano metabólicamente importante tal como el hígado o el páncreas.

La presente invención se dirige más en particular al tratamiento y/o profilaxis de, en particular, enfermedades metabólicas del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono y las consiguientes complicaciones y trastornos asociados con las mismas.

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

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

La diabetes es una enfermedad muy limitante, porque los fármacos antidiabéticos comunes actuales no controlan los niveles de azúcar en la sangre suficientemente bien para prevenir completamente la aparición de niveles de azúcar altos o bajos en la sangre. Los niveles de azúcar en la sangre fuera del intervalo son tóxicos y producen complicaciones a largo plazo, por ejemplo, retinopatía, renopatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica. También hay una multitud de afecciones relacionadas tales como la obesidad, hipertensión, enfermedad cardiaca e hiperlipidemia, que para las personas con diabetes son sustancialmente un riesgo.

La obesidad está asociada con un aumento del riesgo de enfermedades posteriores, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y una mayor mortalidad. La diabetes (resistencia a la insulina) y la obesidad son parte del “síndrome metabólico” que se define como la conexión entre varias enfermedades (llamadas también el síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, o cuarteto mortal). Esto ocurre con frecuencia en los mismos pacientes y son factores de riesgo principales para el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que es necesario el control de los niveles de lípidos y niveles de glucosa para tratar la diabetes tipo II, cardiopatía, y otras apariciones del síndrome metabólico (véase, p. ej., *Diabetes* 48: 1836-1841, 1999; *JAMA* 288: 2209-2716, 2002).

En una realización de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de hidratos de carbono y sus consiguientes complicaciones y trastornos, tales como la tolerancia a la glucosa alterada, diabetes (preferiblemente

diabetes tipo II), complicaciones de la diabetes tales como gangrena diabética, artropatía diabética, osteopenia diabética, glomeruloesclerosis diabética, nefropatía diabética, dermopatía diabética, neuropatía diabética, catarata diabética y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome del pie diabético, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglucémico, coma hiperglucémico, acidosis diabética, cetoacidosis diabética, glomerulonefrosis intracapilar, síndrome de Kimmelstiel-Wilson, amiotrofía diabética, neuropatía autonómica diabética, mononeuropatía diabética, polineuropatía diabética, angiopatías diabéticas, angiopatía diabética periférica, úlcera diabética, artropatía diabética o la obesidad en diabetes.

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

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hematopoyéticos y sus consiguientes complicaciones y trastornos tales como la leucemia mieloide aguda (LMA), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; enfermedad hematopoyética, leucemia no linfocítica aguda (LNLA), enfermedad mieloproliferativa leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mielomonocítica (AMMoL), mieloma múltiple, policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (LCC), leucemia linfocítica crónica (LCC), tumor de Wilm (LCA), o sarcoma de Ewing.

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer y consiguientes complicaciones y trastornos tales como el cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello uterino, cáncer endometrial, tumor cerebral, cáncer testicular, carcinoma de laringe, osteocarcinoma, cáncer prostático, retinoblastoma, carcinoma de hígado, cáncer de pulmón, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma de tiroides, cáncer esofágico, sarcoma de tejido blando, cáncer de piel, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer metastásico, caquexia o dolor.

Algunos fármacos antineoplásicos tales como el cisplatino están asociados con efectos secundarios graves tales como la nefrotoxicidad u ototoxicidad, que pueden ser limitantes de la dosis. La activación de MNK se ha asociado con estos efectos secundarios. En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis del daño de oído y renal, en particular para la prevención o tratamiento del daño inducido por fármacos de oído y riñón.

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

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

Las enfermedades alérgicas e inflamatorias tales como la inflamación aguda o crónica, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad intestinal inflamatoria, asma y choque séptico y sus consiguientes complicaciones y trastornos asociados con las mismas.

Las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, enfermedades pulmonares inflamatorias como EPOC, enfermedad intestinal inflamatoria y psoriasis, afectan a una de cada tres personas en el transcurso de sus vidas. Estas enfermedades no solo imponen un alto coste de asistencia sanitaria, sino que a menudo también son paralizantes y debilitantes.

Aunque la inflamación es el proceso patógeno unificador de las siguientes enfermedades inflamatorias, el procedimiento de tratamiento actual es complejo y en general es específico para cada una de las enfermedades. Muchas de las terapias actuales disponibles hoy en día solo tratan los síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y consiguientes complicaciones y trastornos, tales como inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones tales como artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eczema, dermatitis, formación de injerto aguda o crónica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y la esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria

intestinal, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ovaritis, endomiometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomielitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, enfermedad de la válvula mitral reumática, enfermedad de la válvula aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovotis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis o bursitis del hombro, gota, pseudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias del tiroides seleccionadas de tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, septicemia, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfoadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis semilunar, pancreatitis, endomiometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, piresis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasia y artropatías enteropáticas.

Además, también se cree que las citoquinas están implicadas en la producción y el desarrollo de diferentes trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares tales como cardiomiopatía congestiva, infarto de miocardio, la formación de placas ateroscleróticas, hipertensión, agregación de plaquetas, agina, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, lesión por reperfusión, lesión vascular incluyendo reestenosis y enfermedad vascular periférica, y, por ejemplo, diferentes trastornos del metabolismo óseo tales como osteoporosis (incluyendo osteoporosis senil y postmenopáusica), enfermedad de Paget, metástasis ósea, hipercalcemia, hiperparatiroidismio, osteoesclerosis, osteoporosis y periodontitis, y los cambios anómalos en el metabolismo óseo que pueden acompañar a la artritis reumatoide y osteoartritis.

La producción excesiva de citoquinas también se ha implicado en mediar determinadas complicaciones de infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas tales como el choque endotóxico y síndrome del choque tóxico y en la mediación de determinadas complicaciones de la cirugía o lesión del SNC tales como neurotraumatismo y accidente cerebrovascular isquémico.

Además, la producción excesiva de citoquinas se ha implicado en la mediación o exacerbación del desarrollo de enfermedades que implican resorción de cartílago o músculo, fibrosis pulmonar, cirrosis, fibrosis renal, la caquexia encontrada en algunas enfermedades crónicas tales como enfermedad maligna y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), invasividad tumoral y metástasis tumoral y esclerosis múltiple. El tratamiento y/o profilaxis de estas enfermedades también está contemplado por la presente invención.

Además, las composiciones de la invención se pueden usar para tratar la inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero no se limitan a: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, escleroderma, artritis reumatoide, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, glomerulonefritis, artritis reumatoide, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, y enfermedad de injerto contra huésped.

En una realización adicional, las composiciones de la presente invención se pueden usar para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas tales como la septicemia, choque séptico, shigelosis, y Helicobacter pylori y enfermedades víricas incluyendo herpes simplex tipo 1 (HSV-1), herpes simplex tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA o tumor maligno, malaria, infección micobacteriana y meningitis. Estas también incluyen infecciones víricas, por virus de la gripe, virus de la varicela-zoster (VZV), virus Epstein-Barr, herpesvirus humano 6 (HHV-6), herpesvirus humano 7 (HHV-7), herpesvirus humano 8 (HHV 8), virus de la viruela, virus vaccinia, virus de la viruela del mono, pseudorrabia y rinotraqueitis.

Las composiciones de la presente invención también se pueden usar por vía tópica en el tratamiento o profilaxis de enfermedades tópicas mediadas o exacerbadas por la producción excesiva de citoquinas, tales como articulaciones inflamadas, eczema, psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel, tales como quemaduras solares; afecciones oculares inflamatorias que incluyen conjuntivitis; piresis; dolor y otras afecciones asociadas con la inflamación.

La enfermedad periodontal también tiene implicada la producción de citoquinas, tanto tópica como sistémica. Por lo tanto, el uso de las composiciones de la presente invención para controlar la inflamación asociadas con la producción de citoquinas en dichas enfermedades perorales tales como la gingivitis y periodontitis, es otro aspecto de la presente invención.

Finalmente, las composiciones de la presente invención también se pueden usar para tratar o prevenir

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

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de la inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

Las proteínas quinasas son enzimas importantes implicadas en la regulación de muchas funciones celulares. El gen de la LK6-serina/treonina-quinasa de Drosophila melanogaster se describió como una quinasa de vida corta que puede estar asociada con microtúbulos (*J. Cell Sci.* 1997, 110(2): 209-219). El análisis genético en el desarrollo del ojo compuesto de Drosophila sugirió una función en la modulación de la ruta de señalización de RAS (*Genetics* 2000 156(3): 1219-1230). Los homólogos humanos más cercanos a la LK6-quinasa de Drosophila son la quinasa 2 de interacción con MAP quinasa (MNK2, p. ej., las variantes MNK2a y MNK2b) y la quinasa 1 de interacción con MAP quinasa (MNK1) y variantes de las mismas. Estas quinasas están principalmente localizadas en el citoplasma. Las MNK son fosforiladas por las p42 MAP quinasas Erk1 y Erk2 y las p38-MAP quinasas. Esta fosforilación se produce en una respuesta a factores de crecimiento, ésteres de forbol y oncogenes tales como Ras y Mos, y por moléculas de señalización de estrés y citoquinas. La fosforilación de proteínas MNK estimula su actividad de quinasa hacia el factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E) (*EMBO J.* 16: 1909-1920, 1997; *Mol Cell Biol* 19, 1871-1880, 1990; *Mol Cell Biol* 21, 743-754, 2001). La alteración simultánea tanto del gen de MNK1 como de MNK2 en ratones disminuye la fosforilación de eIF4E basal y estimulada (*Mol Cell Biol* 24, 6539-6549, 2004). La fosforilación de eIF4E da como resultado una regulación de la traducción de proteínas (*Mol Cell Biol* 22: 5500-5511, 2001).

Hay diferentes hipótesis que describen el modo de la estimulación de la traducción de proteínas por las proteínas MNK. La mayoría de las publicaciones describen un efecto estimulador positivo en la traducción de proteínas dependientes de cap tras activación de las quinasas de interacción con MAP quinasa. Por lo tanto, la activación de las proteínas MNK puede conducir a una estimulación indirecta o regulación de la traducción de proteínas, p. ej., por el efecto de la fosfolipasa 2 alfa citosólica (BBA 1488:124-138, 2000).

El documento WO 03/037362 describe una conexión entre los genes de MNK humana, en particular las variantes de los genes de MNK2 humana, y las enfermedades que están asociadas con la regulación del peso corporal o termogénesis. Se postula que los genes de MNK humana, en particular las variantes de MNK2, están implicados en enfermedades tales como p. ej., enfermedades metabólicas que incluyen obesidad, trastornos alimentarios, caquexia, diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía coronaria, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares, cáncer de los genitales y apnea del suelo, y en enfermedades conectadas con la defensa ROS, tales como p. ej., diabetes mellitus y cáncer. El documento WO 03/037362 describe además el uso de secuencias de ácido nucleico de la familia de genes de quinasas que interaccionan con MAP quinasa (MNK) y secuencias de aminoácidos que las codifican y el uso de esas secuencias o de efectores de ácidos nucleicos o polipéptidos de MNK, en particular inhibidores y activadores de MNK, en el diagnóstico, profilaxis o terapia de enfermedades asociadas con la regulación del peso corporal o termogénesis.

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

La primera prueba de una función de las MNK en la inflamación la proporcionaron estudios que demostraban la activación de MNK1 por estímulos proinflamatorios. Las citoquinas TNF-α e IL-1β producen la activación de MNK1 in vitro (Fukunaga y Hunter, *EMBO J* 16(8): 1921-1933, 1997) e inducen la fosforilación del sustrato específico de MNK eIF4E in vivo (Ueda et al., *Mol Cell Biol* 24(15): 6539-6549, 2004). Además, la administración de lipopolisacáridos (LPS), un potente estimulante de la respuesta inflamatoria, induce la activación de MNK1 y MNK2 en ratones, concomitante con una fosforilación de su sustrato eIF4E (Ueda et al., *Mol Cell Biol* 24(15): 6539-6549, 2004).

Además, se ha mostrado que MNK1 está implicada en la regulación de la producción de citoquinas proinflamatorias. MNK1 potencia la expresión de la quimioquina RANTES (Nikolcheva et al., *J Clin Invest* 110, 119-126, 2002). RANTES es un potente quimioatractor de monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos citolíticos naturales. Activa e induce la proliferación de linfocitos T, media la desgranulación de basófilos e induce el estallido respiratorio en eosinófilos (Conti y DiGioacchino, *Allergy Asthma Proc* 22(3):133-7, 2001).

El documento WO 2005/003785 y Buxade et al., *Immunity* 23: 177-189, Agosto de 2005, describen ambos una conexión entre las MNK y el control de la biosíntesis de TNFα. El mecanismo propuesto es mediado por un elemento rico en AU regulador (ARE) en el ARNm del TNFα. Buxade et al. demuestran que proteínas que se unen y controlan

la función de ARE son fosforiladas por MNK1 y MNK2. Específicamente la fosforilación mediada por MNK de la proteína que se une a ARE hnRNP A1 se ha sugerido que potencia la traducción del ARNm del TNFα.

El TNFα no es la única citoquina regulada por un ARE. Los ARE funcionales también se encuentran en los transcritos de varias interleuquinas, interferones y quimioquinas (Khabar, *J Interf Cytokine Res* 25: 1-10, 2005). La fosforilación mediada por MNK de proteínas que se unen a ARE tiene, por lo tanto, potencial para controlar la biosíntesis de citoquinas además de la del TNFα.

Pruebas actuales demuestran que las MNK son objetivos corriente abajo de la señalización inflamatoria así como mediadores de la respuesta inflamatoria. Su implicación en la producción de TNFα, RANTES, y potencialmente citoquinas adicionales sugieren la inhibición de las MNK como estrategia para la intervención terapéutica antiinflamatoria.

MNK1 y MNK2 (incluyendo todas las formas de corte y empalme) fosforilan el factor de traducción eIF4E en la serina 209. Los ratones con doble inactivación de MNK1/2 carecen completamente de la fosforilación en la serina 209, indicando que las MNK quinasas son las únicas quinasas capaces de fosforilar este sitio in vivo (Ueda et al., *Mol Cell Biol.* 2004; 24(15):6539-49). eIF4E es expresado en exceso en una amplia variedad de tumores malignos humanos, y la alta expresión de eIF4E está asociada con frecuencia con enfermedad más agresiva y peor pronóstico. Además, eIF4E puede actuar como un oncogén cuando se ensaya en ensayos estándar de actividad oncogénica (p. ej. Ruggero et al., *Nat Med*. 2004 May;10(5):484-6). eIF4E ejerce su actividad oncogénica estimulando la traducción de oncogenes tales como c-myc y cyclinD1 (Culjkovic et al., *J Cell Biol*. 2006; 175(3):415-26), aumentando la expresión de factores de prosupervivencia tales como MCP-1 (Wendel et al., *Genes Dev*. 2007; 21(24):3232-7) y por regulación positiva de las rutas de resistencia a fármacos (Wendel et al., *Nature* 2004; 428(6980):332-7; Graff et el., *Cancer Res*. 2008; 68(3):631-4; De Benedetti and Graff, *Oncogene* 2004; 23(18):3189-99; Barnhart and Simon, *J Clin Invest.* 2007; 117(9):2385-8). La supresión de la expresión de eIF4E por oligonucleótidos de sentido contrario ha mostrado ser prometedor en experimentos preclínicos con células tumorales humanas (Graff et al., *J Clin Invest*. 2007; 117(9):2638-48). Se ha mostrado que la fosforilación en la Ser209 es estrictamente necesaria para la actividad oncogénica de eIF4E in vitro e in vivo (Topisirovic et al., *Cancer Res*. 2004; 64(23):8639-42; Wendel et al., *Genes Dev.* 2007; 21(24):3232-7). Por lo tanto, se espera que la inhibición de MNK1 y MNK2 tenga efectos beneficiosos en tumores malignos humanos.

Se han descrito inhibidores de MNK (denominados CGP57380 y CGP052088) (véase, *Mol. Cell. Biol*. 21, 5500, 2001; *Mol Cell Biol Res Comm* 3, 205, 2000; *Genomics* 69, 63, 2000). CGP052088 es un derivado de estaurosporina que tiene una CI_{50} 70 nM para la inhibición de la actividad de quinasa in vitro de MNK1. CGP57380 es un inhibidor no citotóxico, selectivo, de bajo peso molecular de MNK2 (MNK2a o MNK2b) o de MNK1: La adición de CGP57380 a células en cultivo celular, transfectadas con MNK2 (MNK2a o MNK2b) o MNK1 mostró una fuerte reducción de eIF4E fosforilado.

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

Los documentos DE 10 2007 024 470 y WO 2008/141843 describen derivados de quinolina y/o derivados de quinazolina sustituidos con sulfoximina, que reivindican que actúan como inhibidores de receptor de quinasa de secuencia amplificada hepatoma que produce eritropoyetina.

Objetivo de la presente invención

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

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

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

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

Un objetivo adicional más de la presente invención es proporcionar inhibidores de MNK1 y/o MNK2 eficaces, en particular para el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, dislipidemia y/u obesidad y sus consiguientes complicaciones y trastornos.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar procedimientos para tratar una enfermedad o trastorno mediados por la inhibición de la actividad de quinasa de MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o sus variantes en un paciente.

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

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

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

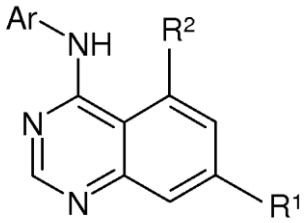
Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar compuestos de partida y/o intermedios adecuados en los procedimientos para la síntesis de nuevos compuestos.

Objetivos adicionales de la presente invención se harán evidentes para el experto en la materia por la descripción que antecede y en lo sucesivo y por los ejemplos.

Objeto de la invención

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

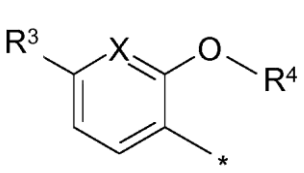
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I:



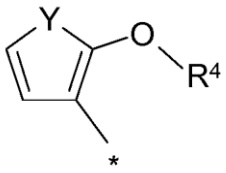
I,

en la que

Ar se selecciona del grupo Ar-G1 que consiste en:



y



,

en la que X es CH o N;

Y es S, O o NH;

R^3 es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH_2; y

R^4 se selecciona del grupo R^4-G1 que consiste en:

a) cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquenilo C_{3-7},

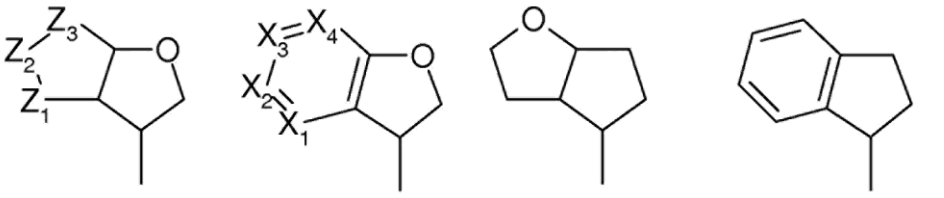
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NHC(=O)-(alquilo C_{1-3}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-(alquilo C_{1-3}), alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-7}, -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -O-(alquil C_{1-3}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}) y -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$;

b) cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3}, en el que en el resto cicloalquilo, uno o dos grupos

metileno se sustituyen por un grupo independientemente seleccionado de -C(=O)-, O, S, SO, SO_2 o NR^7,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -SO_2-(alquilo C_{1-3}), -SO_2-NH-(alquilo C_{1-3}), -SO_2-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno a tres F y/o un CN, OH o heterociclilo; y

c) un biciclo seleccionado de:



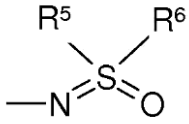
en el que

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan independientemente de entre O y CR^8R^9, con la condición de que bien Z_1, Z_2 y Z_3 son todos CR^8R^9 o que uno de Z_1, Z_2 y Z_3 es O y el resto de Z_1-Z_3 son CR^8R^9,

en el que R^8 es H, halógeno, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y R^9 es H o alquilo C_{1-3}; y

en el que uno de X_1, X_2, X_3 y X_4 es N y los otros tres de X_1, X_2, X_3 y X_4 son CH;

R^1 se selecciona del grupo R^1-G1 que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, -O-heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo o fenilo, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, y arilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F, o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros, que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4});

y en el que R^5, R^6 y los heterociclos formados por R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH_2, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -NHC(= O)-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -NHC(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH_2, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -SO-(alquilo C_{1-4}) o -SO_2-(alquilo C_{1-4}); y

R^2 se selecciona del grupo R^2-G1 que consiste en halógeno, CN, OH, NH_2, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, azetidinilo, oxetanilo, -O-alquilo C_{1-3}, -O-ciclopropilo, -O-azetidinilo, -S-alquilo C_{1-3}, -S-ciclopropilo o -S-azetidinilo, en los que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

en los que, si no se especifica otra cosa, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores puede estar sustituido con 1 a 3 F;

incluyendo cualquier tautómero y estereoisómero de los mismos,

o una sal de los mismos

o un solvato o hidrato de los mismos.

Si no se especifica de otra forma, cualquier resto alquilo mencionado en esta solicitud pude ser de cadena lineal o ramificada y puede estar sustituido con 1 a 3 F.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general I y a nuevos compuestos intermedios en estos procedimientos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una sal de los compuestos de fórmula general I de acuerdo con esta invención, en particular a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos de fórmula general I o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la invención, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones en las que influye la inhibición de la actividad de quinasa de MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas, en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno metabólico en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para un procedimiento terapéutico como se describe en lo que antecede y en lo sucesivo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un procedimiento terapéutico como se describe en lo que antecede y en lo sucesivo.

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

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

Otros aspectos de la invención se harán evidentes para el experto en la materia a partir de la memoria descriptiva y la parte experimental como se describe en lo que antecede y en lo sucesivo.

Descripción detallada de la invención

Salvo que se exponga otra cosa, los grupos, restos y sustituyentes, en particular Ar, X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z_1, Z_2, Z_3, X_1, X_2, X_3 y X_4 se definen como antes y en lo sucesivo. Si los restos, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, pueden tener el mismo o diferentes significados. Se darán en lo sucesivo algunos significados preferidos de grupos individuales y sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención. Todas y cada una de estas definiciones se pueden combinar unas con otras.

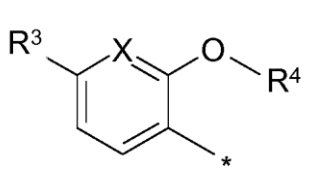
Ar:

Ar-G1:

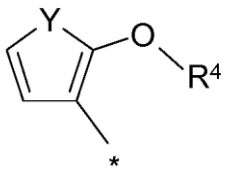
De acuerdo con una realización, el grupo Ar se selecciona del grupo Ar-G1 como se define en lo que antecede y en lo sucesivo.

Ar-G1a:

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona del grupo Ar-G1 que consiste en:



y



,

en los que X es CH o N;

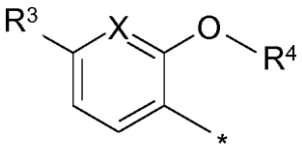
Y es S, O o NH;

R^3 es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH_2; y

R^4 es como se define en lo que antecede o en lo sucesivo.

Ar-G2:

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



,

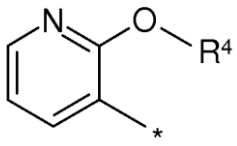
en el que X es CH o N;

R^3 es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH_2; y

R^4 es como se define en lo que antecede o en lo sucesivo.

Ar-G2a:

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

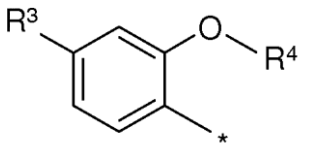


,

en el que R^4 es como se define en lo que antecede o en lo sucesivo.

Ar-G2b:

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



,

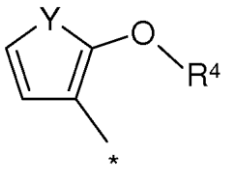
en el que R^3 es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH_2; y

R^4 es como se define en lo que antecede o en lo sucesivo.

Preferiblemente, R^3 es F.

Ar-G3:

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



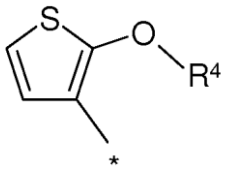
,

en el que Y es S, O o NH; y

R^4 es como se define en lo que antecede o en lo sucesivo.

Ar-G3a:

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



,

R^4 es como se define en lo que antecede o en lo sucesivo.

Preferiblemente, R^4 es tetrahidrofuran-3-ilo.

R^4:

R^4-G1:

De acuerdo con una realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G1 como se define en lo que antecede o en lo sucesivo.

R4-G1a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G1a que consiste en:

a) cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquenilo C_{3-7},

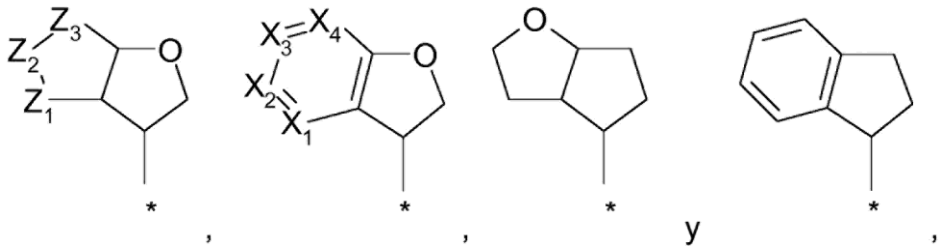
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, CF_3, NH_2, -NH-C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -$NHSO_2$-(alquilo C_{1-3}), alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-7}, -(alquil C_{1-4})-NHC(=O)-(alquilo C_{1-4}), -O-(alquilo C_{1-3}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}) y -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$;

b) cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3}, en el que en el resto cicloalquilo, uno o dos grupos metileno se sustituyen por un grupo independientemente seleccionado de -C(=O)-, O, S, SO, SO_2 o NR^7,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -SO_2-(alquilo C_{1-3}), -SO_2-NH-(alquilo C_{1-3}), -SO_2-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o

alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH o heterociclilo; y

c) un biciclo seleccionado de



en el que

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan independientemente de entre O y CR^8R^9, con la condición de que bien Z_1, Z_2 y Z_3 son todos CR^8R^9 o que uno de Z_1, Z_2 y Z_3 es O y el resto de Z_1-Z_3 son CR^8R^9,

en el que R^8 es H, halógeno, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y R^9 es H o alquilo C_{1-3}; y

en el que uno de X_1, X_2, X_3 y X_4 es N y los otros tres de X_1, X_2, X_3 y X_4 son CH;

R^4-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G2 que consiste en:

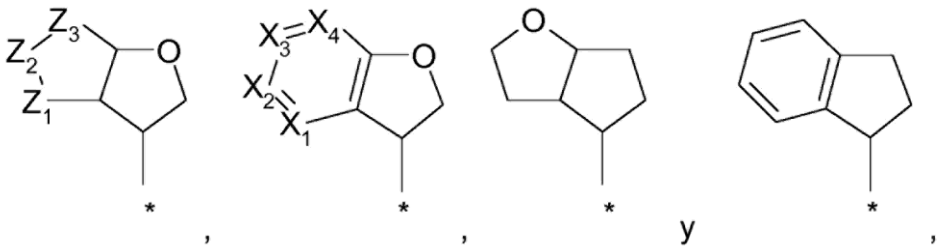
a) cicloalquilo C_{3-7}, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, CN, OH, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NH-C(=O)-CH_3, -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-(alquilo C_{1-3}), alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, -O-(alquilo C_{1-3}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}) y -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$;

b) cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3}, en el que en el resto cicloalquilo, uno o dos grupos metileno se sustituyen por un grupo independientemente seleccionado de -C(=O)-, O, S o NR^7,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -SO_2-(alquilo C_{1-3}), o

alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH o heterociclilo; y

c) un biciclo seleccionado de



en el que

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan independientemente de entre O y CR^8R^9, con la condición de que bien Z_1, Z_2 y Z_3 son todos CR^8R^9 o que uno de Z_1, Z_2 y Z_3 es O y el resto de Z_1-Z_3 son CR^8R^9,

en el que R^8 es H, halógeno, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y R^9 es H o alquilo C_{1-3}; y

en el que uno de X_1, X_2, X_3 y X_4 es N y los otros tres de X_1, X_2, X_3 y X_4 son CH.

R^4-G3:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G3 que consiste en:

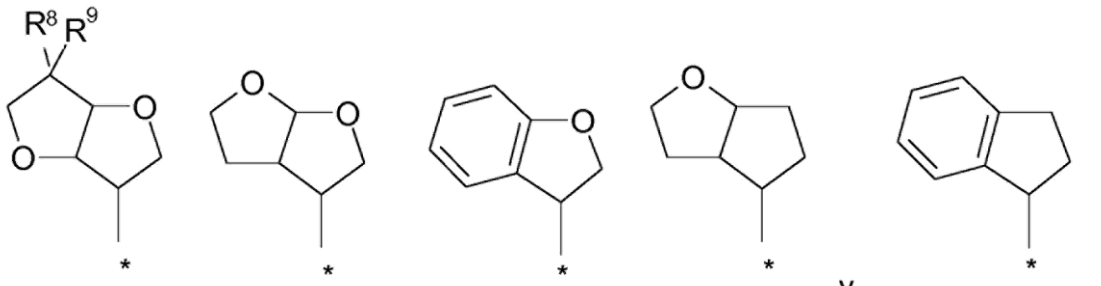
a) cicloalquilo C_{3-6}, que está opcionalmente sustituido con un F, CN, OH, CH_3, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-CH_3, alquilo C_{1-3}, -O-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}) o -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ y puede estar además sustituido con un F o CH_3;

b) cicloalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con un CH_3, en el que en el resto cicloalquilo, un grupo metileno se

sustituye por O, S, o NR^7 y un segundo grupo metileno se puede sustituir por O o -C(=O)-,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), $-SO_2-CH_3$ o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH u oxadiazolilo; y

c) un biciclo seleccionado de:

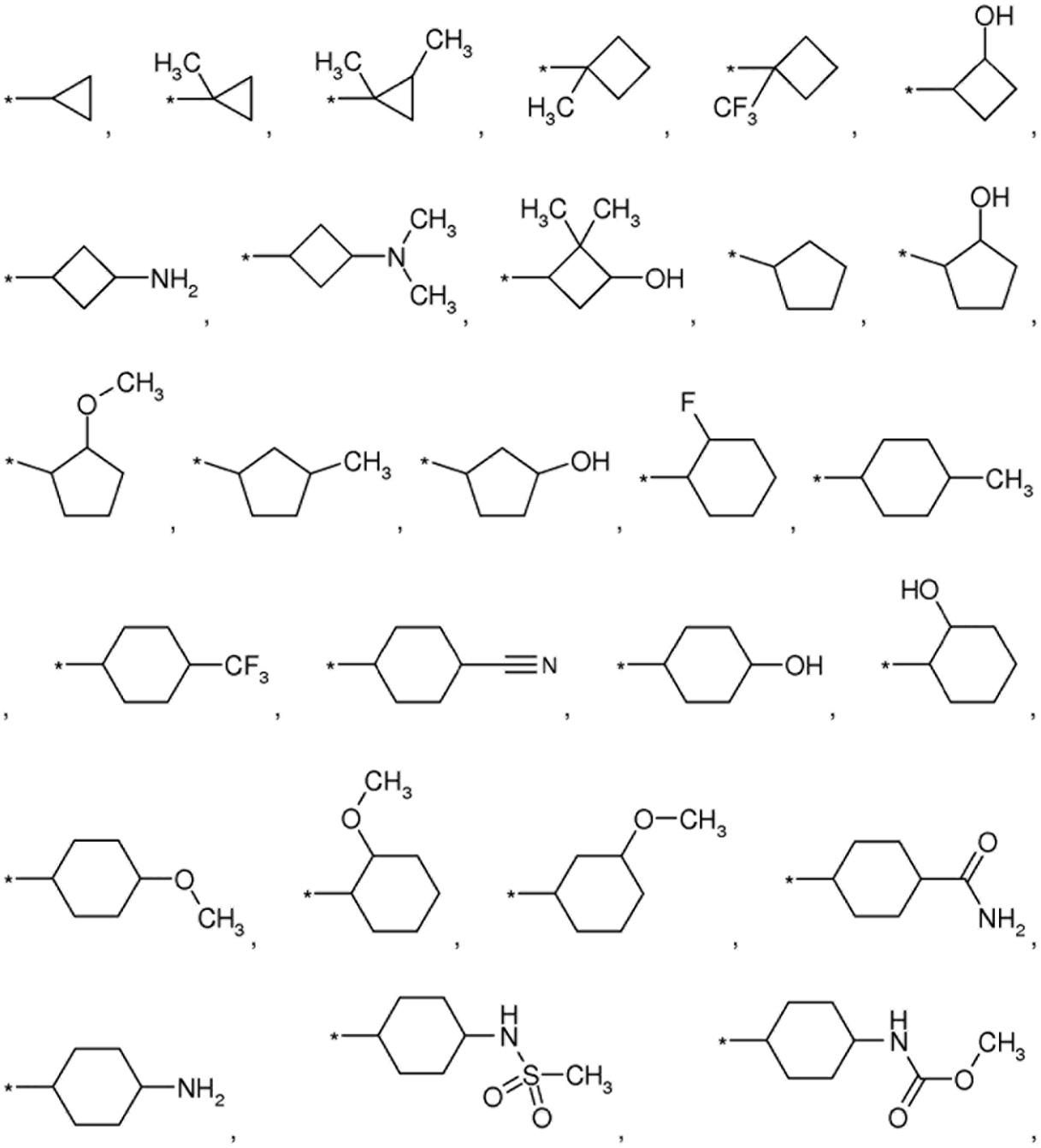


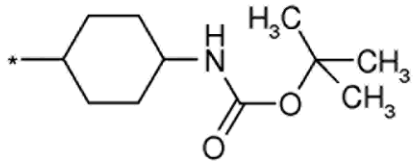
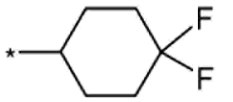
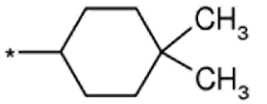
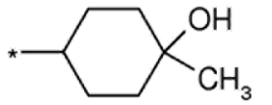
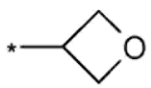
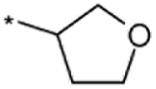
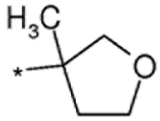
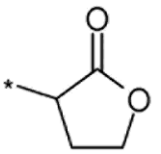
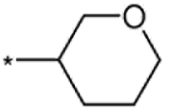
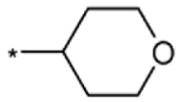
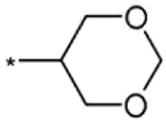
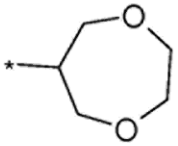
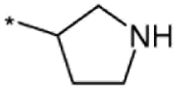
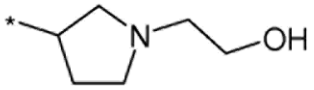
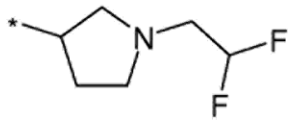
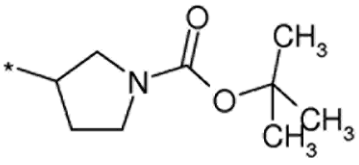
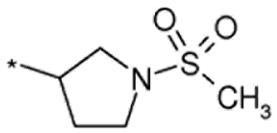
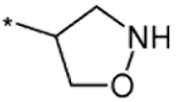
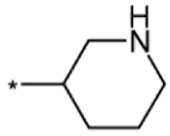
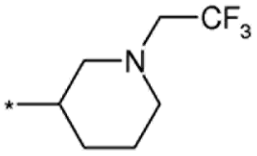
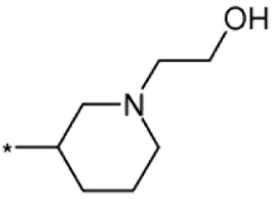
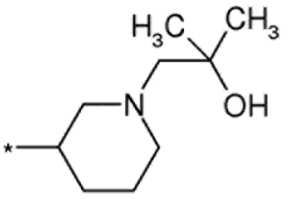
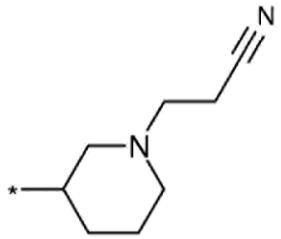
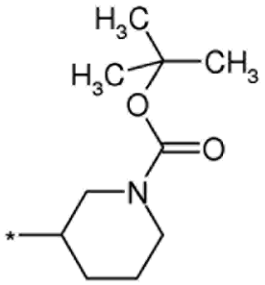
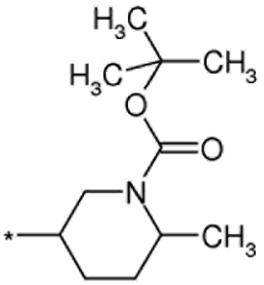
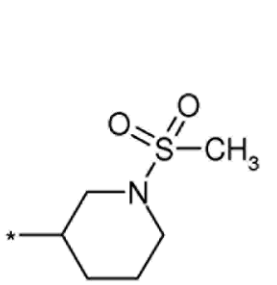
en el que R^8 es H, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y

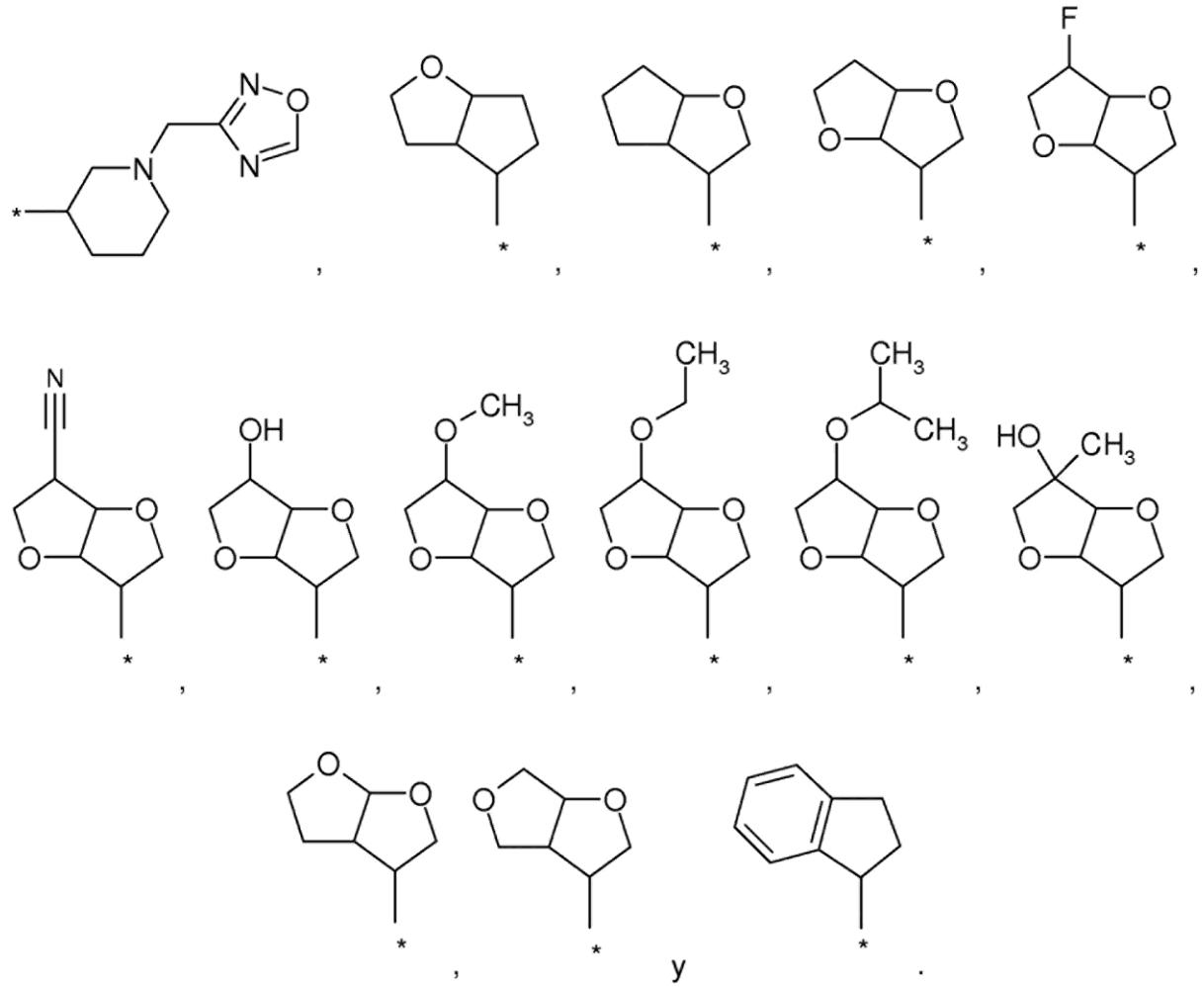
R^9 es H o CH_3.

R^4-G4:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G4 que consiste en:

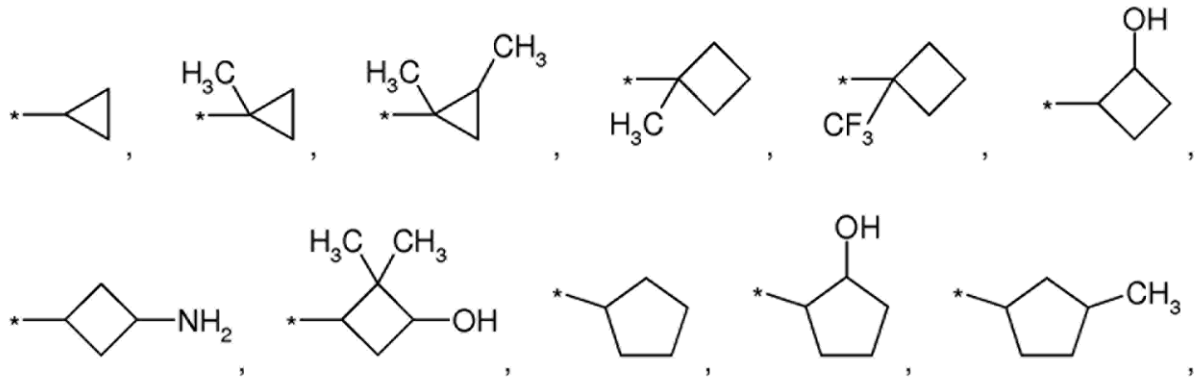


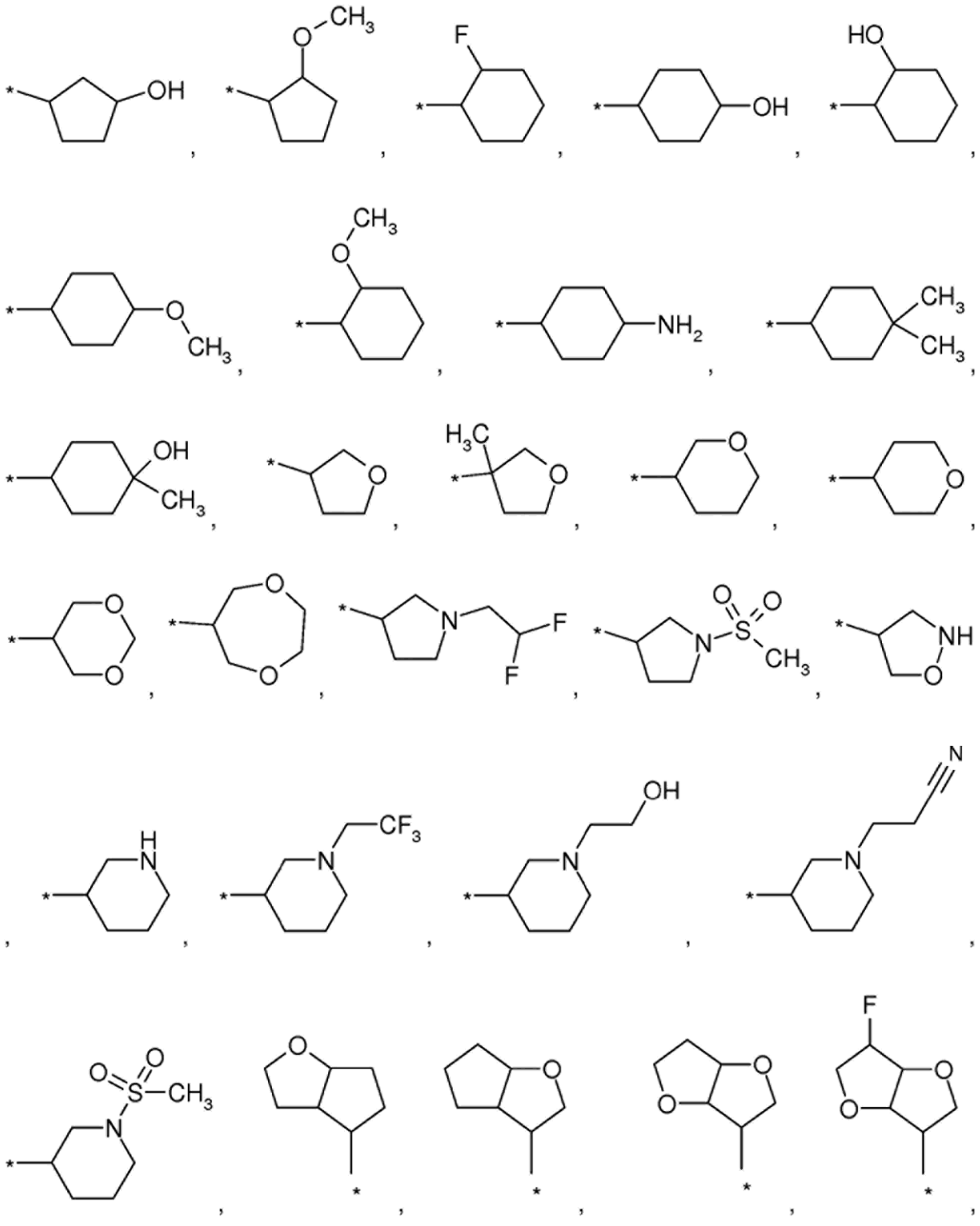

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

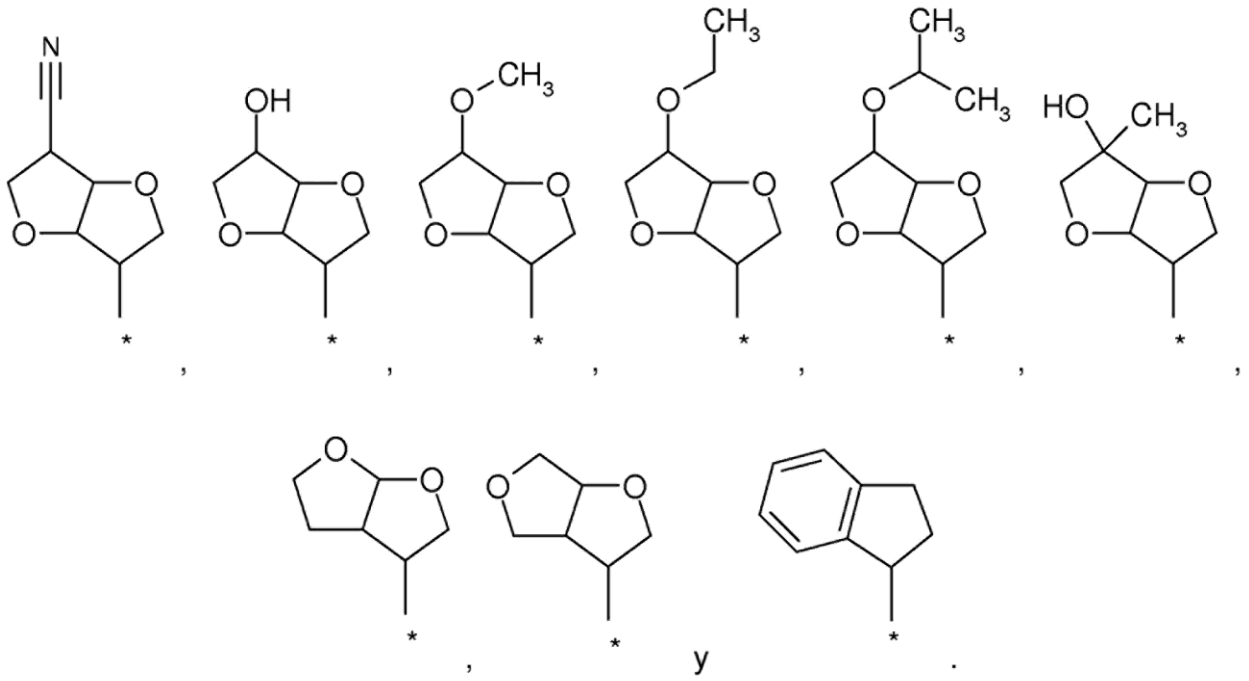


R^4-G5a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G5a que consiste en:

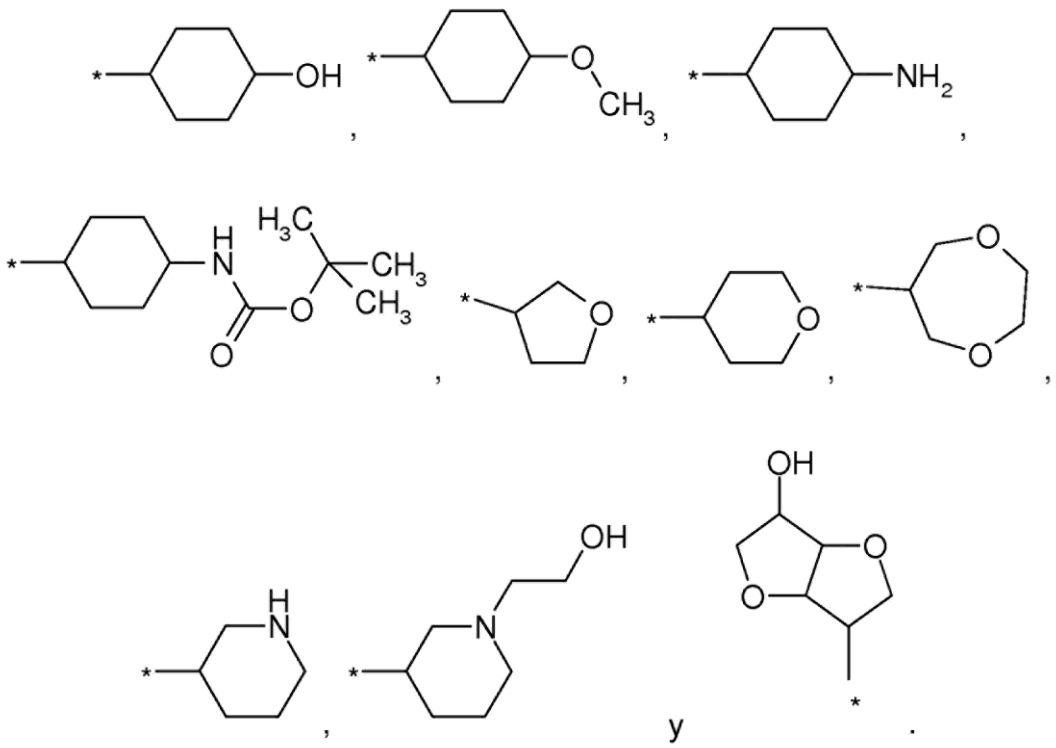






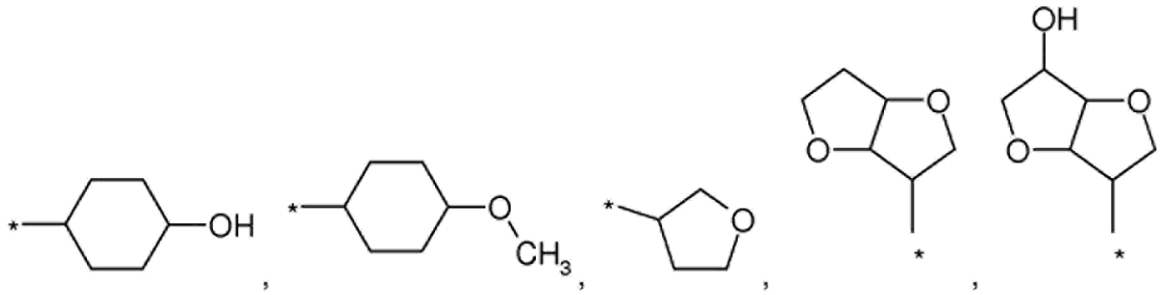
R^4-G5b:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G5b que consiste en:

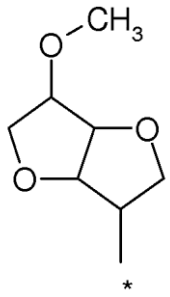


R^4-G6:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona del grupo R^4-G6 que consiste en:



y



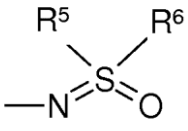
R^1:

R^1-G1:

De acuerdo con una realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G1 como se define en lo que antecede y en lo sucesivo.

R1-G1a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G1a que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-3}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, -O-heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo, y arilo; y R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F,

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

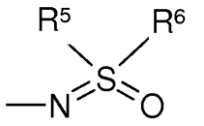
en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4});

y en el que R^5, R^6 y los heterociclos formados por R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH_2, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -NHC(=O)-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH_2, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6}, cicloalquilo

C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -SO-(alquilo C_{1-4}) o -SO_2-(alquilo C_{1-4}).

R1-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G2 que consiste en:



,

en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo,

en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) cicloalquilo C_{3-7}, tetrahidropiranilo, piridinilo y fenilo; y

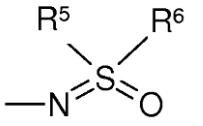
R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre contiene un O, S o NR^N,

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3})-C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4});

y en el que R^5, R^6 y los heterociclos formados por R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con F, Cl, Br, CN, OH, NH_2, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -NHC(=O)-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -NHC(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-(alquilo C_{1_4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH_2, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -SO-(alquilo C_{1-4}) o -SO_2-(alquilo C_{1-4}).

Preferiblemente, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



,

en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) cicloalquilo C_{3-7}, tetrahidropiranilo, piridinilo, y fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

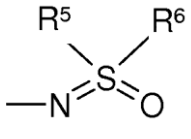
o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre contiene un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4}).

R_1-G3:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G3 que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo y fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}) o fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3};

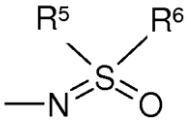
o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

en el que R^N es H, CH_3, -C(=O)-CH_3, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N$(CH_3)_2$ o -C(=O)-NH-CH_3.

R1-G3a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G3a que consiste en:



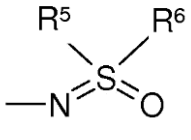
en el que R^5 es alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-CH_3 o fenilo; y

R^6 es metilo o etilo.

R^1-G3b:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G3b que consiste en:



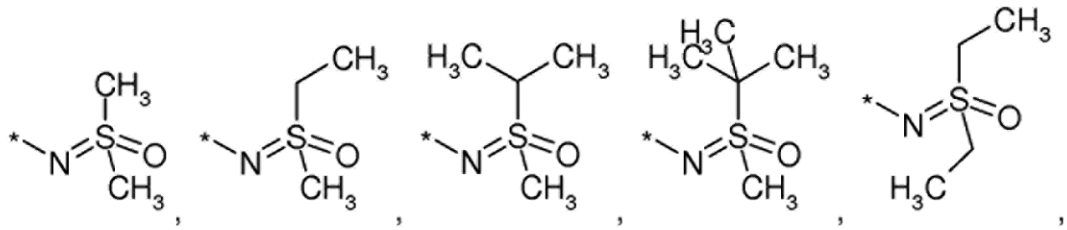
en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O o NR^N,

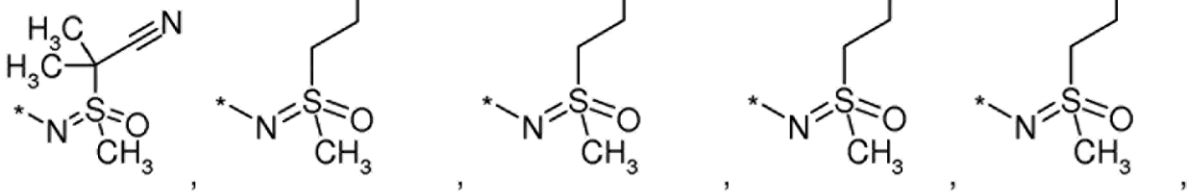
en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

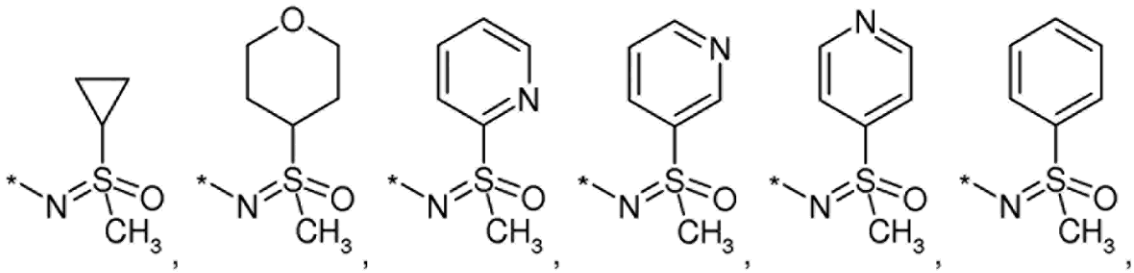
en el que R^N es H, CH_3, -C(=O)-CH_3, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N$(CH_3)_2$ o -C(=O)-NH-CH_3

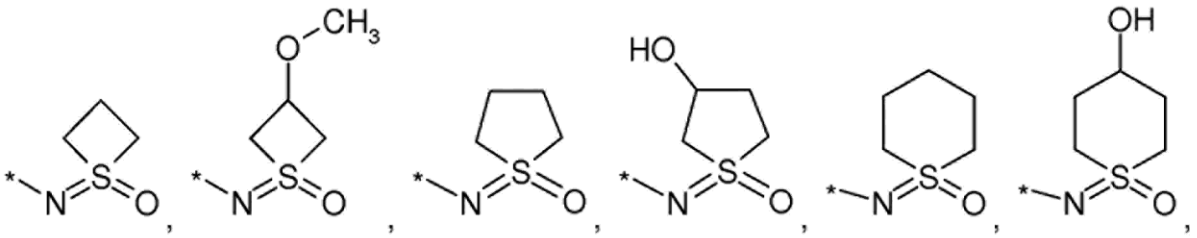
R^1-G4:

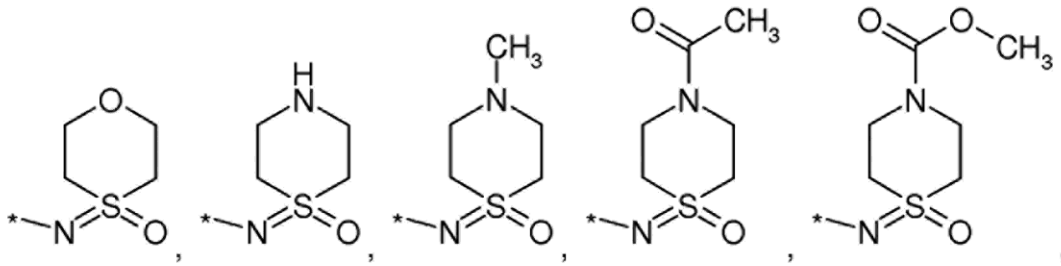
De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G4 que consiste en:

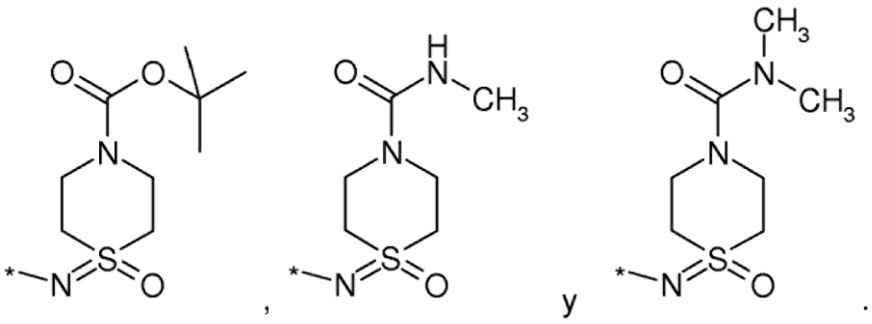






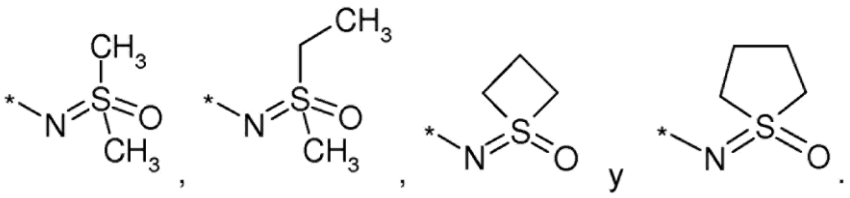




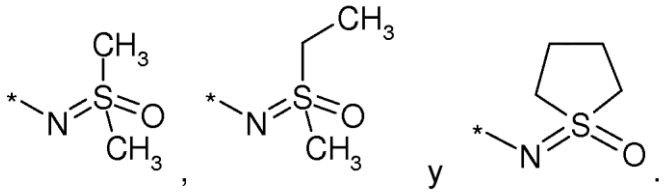


R^1-G5a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G5a que consiste en:

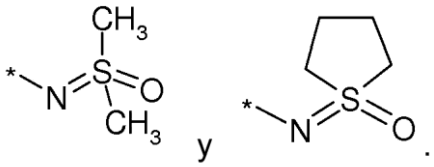


Preferiblemente, el grupo R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



R^1-G5b:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^1 se selecciona del grupo R^1-G5b que consiste en:



R^2:

R^2-G1:

De acuerdo con una realización, el grupo R^2 se selecciona del grupo R^2-G1 como se define en lo que antecede y en lo sucesivo.

R^2-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^2 se selecciona del grupo R^2-G2 que consiste en F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-3}, -O-alquilo C_{1-3} y -S-alquilo C_{1-3}, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F.

R^2-G3:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^2 se selecciona del grupo R^2-G3 que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-2}, ciclopropilo, -CH=CH_2 y -O-alquilo C_{1-2}, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 F.

R^2-G4:

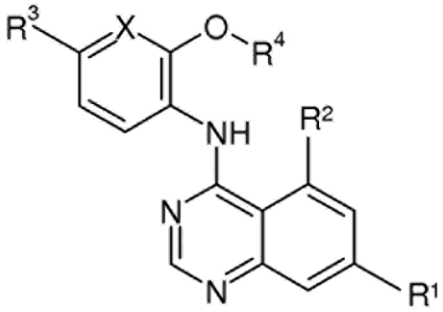
De acuerdo con otra realización, el grupo R^2 se selecciona del grupo R^2-G4 que consiste en F, Cl, Br, CH_3, CHF_2 y -O-CH_3.

R^2-G5:

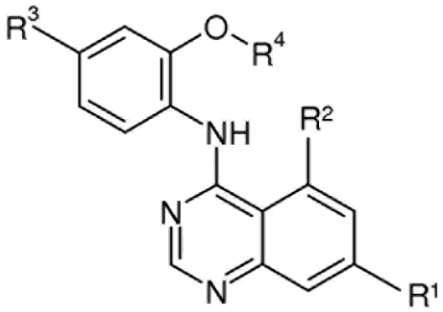
De acuerdo con otra realización, el grupo R^2 se selecciona del grupo R^2-G5 que consiste en CH_3.

Las siguientes realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula I se describen usando las fórmulas genéricas I.1 a I.5, en las que están abarcadas cualquier tautómero y estereoisómero, solvato, hidrato y sal de los mismos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

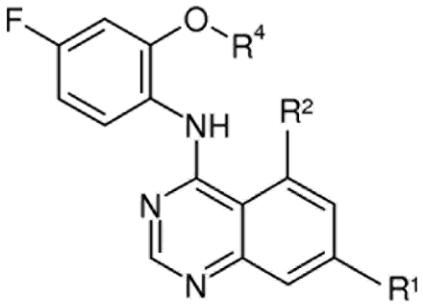
I.1



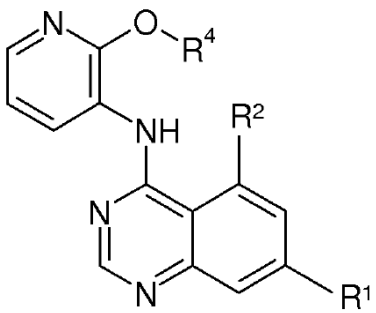
I.2



I.2a

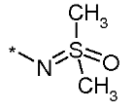


I.3

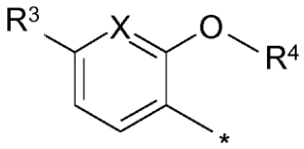


en las que las variables R^1, R^2, R^3, R^4 y X se definen como en lo que antecede y en lo sucesivo.

Los ejemplos de realizaciones subgenéricas preferidas de acuerdo con la presente invención se exponen en la siguiente tabla, en la que cada grupo sustituyente de cada realización se define de acuerdo con las definiciones expuestas en lo que antecede y en donde todos los demás sustituyentes de la fórmula I se definen de acuerdo con las definiciones expuestas en lo que antecede:

Realización	Ar	R^1	R^2	X	R^4
E-1	Ar-G1	R^1-G1	R^2-G1	CH o N	R^4-G1
E-2	Ar-G2	R^1-G2	R^2-G2	CH o N	R^4-G2
E-3	Ar-G2	R^1-G3	R^2-G3	CH o N	R^4-G3
E-4	Ar-G2	R^1-G3a	R^2-G3	CH o N	R^4-G3
E-5	Ar-G2	R^1-G3b	R^2-G3	CH o N	R^4-G3
E-6	Ar-G2	R^1-G4	R^2-G4	CH o N	R^4-G4
E-7	Ar-G2	R^1-G5	R^2-G4	CH o N	R^4-G3
E-8	Ar-G2	R^1-G4	R^2-G4	CH o N	R^4-G5
E-9	Ar-G2	R^1-G4	R^2-G4	CH o N	R^4-G6
E-10	Ar-G2a	R^1-G5a	F, Cl, CH_3	-	R^4-G5b
E-11	Ar-G2a	R^1-G5a	CH_3	-	R^4-G5b
E-12	Ar-G2a		F, Cl, CH_3	-	R^4-G5b
E-13	Ar-G2b	R^1-G3	R^2-G3	-	R^4-G3
E-14	Ar-G2b	R^1-G3	R^2-G4	-	R^4-G3
E-15	Ar-G2b	R^1-G3a	R^2-G4	-	R^4-G3
E-16	Ar-G2b	R^1-G3b	R^2-G4	-	R^4-G3
E-17	Ar-G2b	R^1-G4	R^2-G4	-	R^4-G3
E-18	Ar-G2b	R^1-G5b	R^2-G4	-	R^4-G3
E-19	Ar-G2b	R^1-G3	R^2-G4	-	R^4-G5a
E-20	Ar-G2b	R^1-G3	R^2-G4	-	R^4-G6
E-21	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G3	R^2-G3	-	R^4-G3
E-22	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G3	R^2-G4	-	R^4-G3
E-23	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G3a	R^2-G4	-	R^4-G3
E-24	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G3b	R^2-G4	-	R^4-G3
E-25	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G4	R^2-G4	-	R^4-G3
E-26	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G5b	R^2-G4	-	R^4-G3
E-27	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G3	R^2-G4	-	R^4-G5a
E-28	Ar-G2b; R^3 = F	R^1-G3	R^2-G4	-	R^4-G6

Otra realización se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que Ar se selecciona del grupo Ar-G2 que consiste en:



,

en el que X es CH o N;

R^3 es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH_2; y

R^4 se selecciona de un grupo que consiste en:

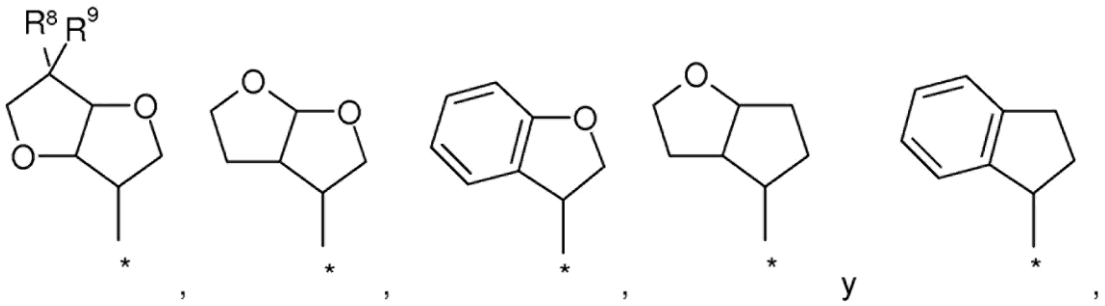
a) cicloalquilo C_{3-6}, que está opcionalmente sustituido con un F, CN, OH, CH_3, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-CH_3, alquilo C_{1-3}, -O-(alquilo C_{1-3}) o -C(=O)-NH_2, y puede estar además sustituido con un F o CH_3;

b) cicloalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con un CH_3, en el que en el resto cicloalquilo un grupo metileno se sustituye por O, S, o NR^7 y un segundo grupo metileno se puede sustituir por O o -C(=O)-,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -SO_2-CH_3 o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un

CN, OH u oxadiazolilo; y

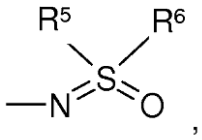
c) un biciclo seleccionado de:



en el que R^8 es H, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y

R^9 es H o CH_3;

R^1 se selecciona del grupo R1-G3 que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo y fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}) o fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3};

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o $-O-CH_3$; y

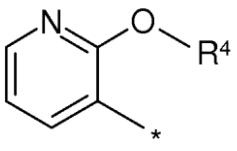
en el que R^N es H, CH_3, $-C(=O)-CH_3$, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), $-C(=O)-N(CH_3)_2$ o $-C(=O)-NH-CH_3$; y

R^2 se selecciona del grupo R^2-G3 que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-2}, ciclopropilo, $-CH=CH_2$ y -O-alquilo C_{1-2}, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 F;

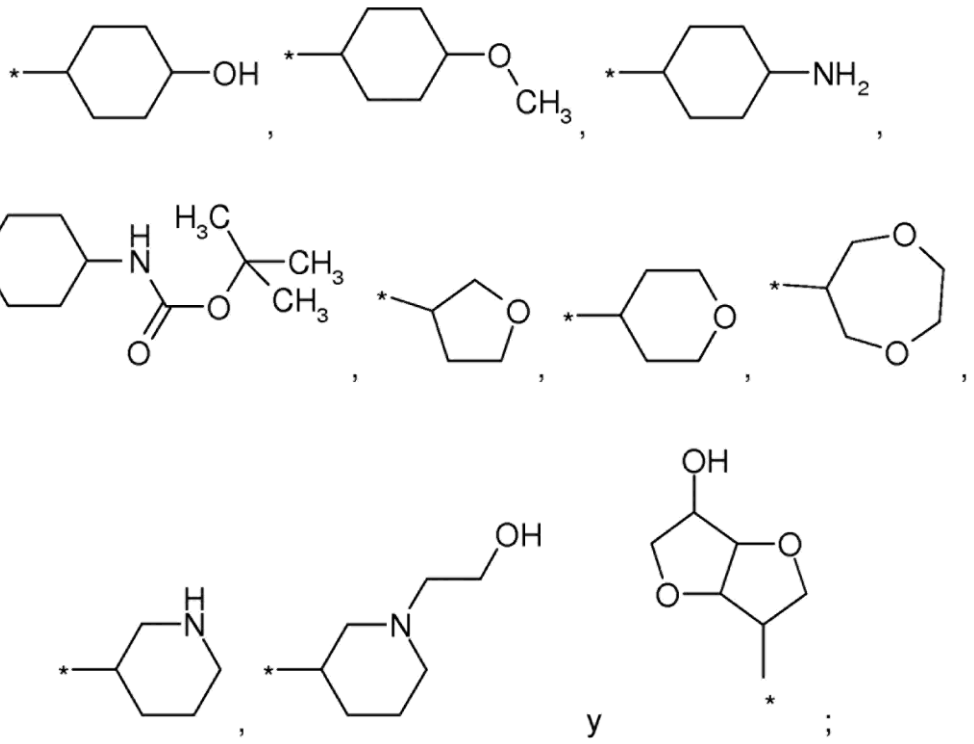
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

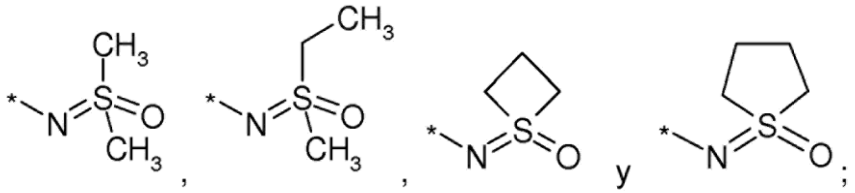
Ar se selecciona del grupo Ar-G2a que consiste en:



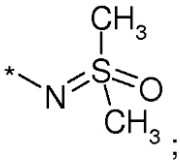
en el que R^4 se selecciona del grupo R^4-G5b que consiste en:



R^1 se selecciona del grupo R^1-G5a que consiste en:



preferiblemente R^1 es

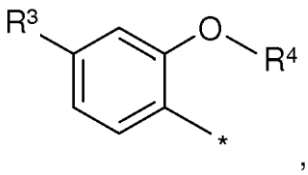


y R^2 es F, Cl o CH_3; preferiblemente R^2 es F o CH_3; más preferiblemente, R_2 es CH_3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

Ar se selecciona del grupo Ar-G2b que consiste en:



en el que R^3 es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH_2; preferiblemente, R^3 es F; y

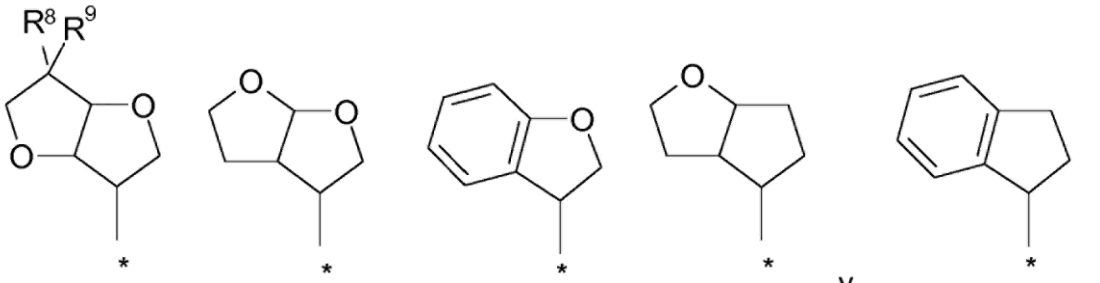
R^4 se selecciona de un grupo que consiste en:

a) cicloalquilo C_{3-6}, que está opcionalmente sustituido con un F, CN, OH, CH3, CF3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-CH_3, alquilo C_{1-3}, -O-(alquilo C_{1-3}) o -C(=O)-NH_2, y puede estar adicionalmente sustituido con un F o CH_3;

b) cicloalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con un CH_3, en el que en el resto cicloalquilo, un grupo metileno se sustituye por O, S, o NR^7 y un segundo grupo metileno se puede sustituir por O o -C(=O)-,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -SO_2-CH_3 o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH u oxadiazolilo; y

c) un biciclo seleccionado de:

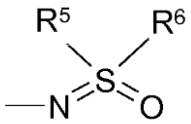


y

en el que R^8 es H, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y

R^9 es H o CH_3;

R^1 se selecciona del grupo R^1-G3 que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo y fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}) o fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3};

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

en el que R^N es H, CH_3, -C(=O)-CH_3, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(CH_3)$_2$ o -C(=O)-NH-CH_3; y

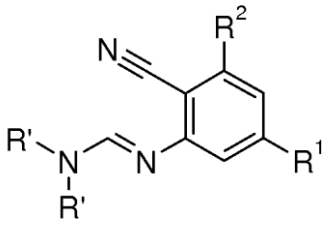
R^2 se selecciona del grupo R^2-G3 que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-2}, ciclopropilo, -CH=CH_2 y -O-alquilo C_{1-2}, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 F;

preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo R^2-G4 que consiste en F, Cl, CH_3, y -O-CH_3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos particularmente preferidos, incluyendo sus tautómeros y estereoisómeros, las sales de los mismos, o cualquier solvato o hidrato de los mismos, se describen en la sección experimental en lo sucesivo.

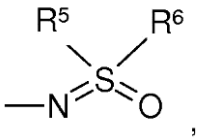
Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula



(II),

en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, y un grupo de fórmula



,

en la que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, -O-heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, y arilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F,

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4});

y en el que R^5, R^6 y los heterociclos formados por R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH_2, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -NHC(= O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH_2, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}); -SO-(alquilo C_{1-4}) o -SO_2-(alquilo C_{1-4});

R^2 se selecciona del grupo R^2-G1 que consiste en halógeno, CN, OH, NH_2, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, azetidinilo, oxetanilo, -O-alquilo C_{1-3}, -O-ciclopropilo, -O-azetidinilo, -S-alquilo C_{1-3}, -S-ciclopropilo o -S-azetidinilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

R' son iguales o diferentes uno de otro y son cada uno alquilo C_{1-4},

o ambos grupos R' están unidos y junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

en el que, si no se especifica otra cosa, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores puede estar sustituido con 1 a 3 F;

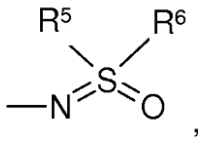
incluyendo cualquier tautómero y estereoisómero de los mismos,

o una sal de los mismos,

o un solvato o hidrato de los mismos.

Una realización preferida se refiere a aquellos compuestos de fórmula II, en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo,

en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) cicloalquilo C_{3-7}, tetrahidropiranilo, piridinilo, y fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}),-C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4}):

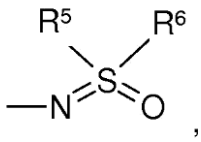
R^2 es F, Cl, Br, alquilo C_{1-3}, CF_3, -OCH_3 o ciclopropilo; y

cada R' se selecciona independientemente de metilo y etilo;

o una sal de los mismos.

Una realización más preferida se refiere a aquellos compuestos de fórmula II, en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^5 es alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-CH_3 o fenilo; y

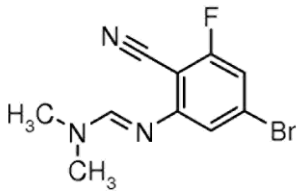
R^6 es metilo o etilo;

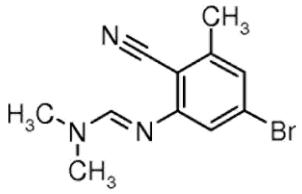
R^2 es F, Cl, Br, alquilo C_{1-3}, CF_3, -OCH_3 o ciclopropilo; y

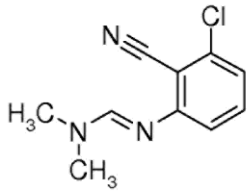
cada R' es metilo;

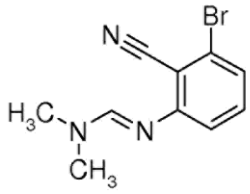
o una sal de los mismos.

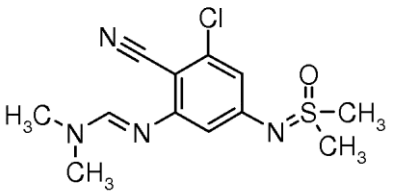
Ejemplos preferidos para los compuestos de fórmula II son:


,

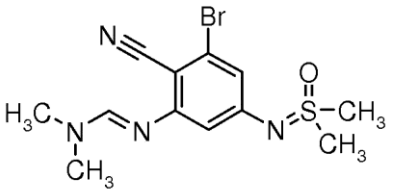

,


,

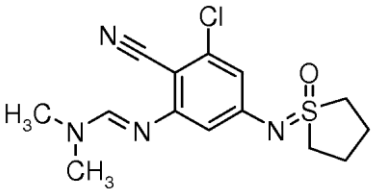

,



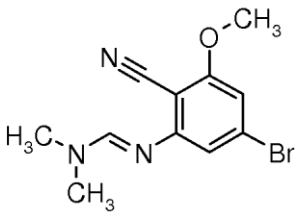
,



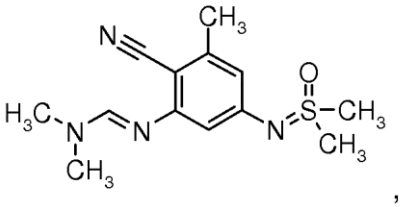
,



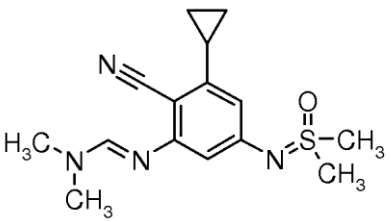
,



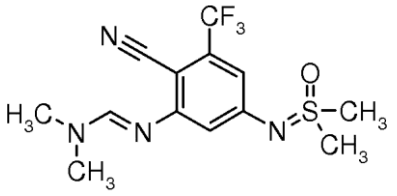
,



,



y



Los compuestos de fórmula (II) son útiles como compuestos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula (I).

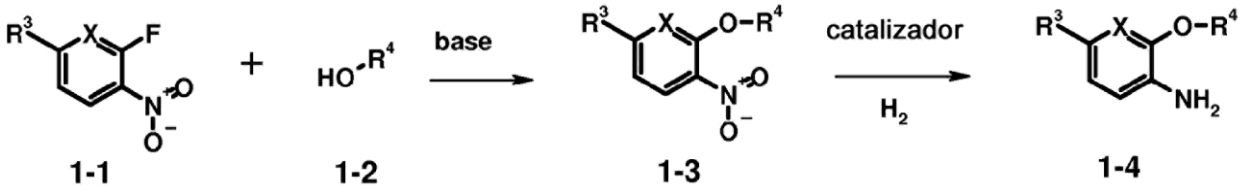
Los compuestos de acuerdo con la invención y sus compuestos intermedios se pueden obtener usando procedimientos de síntesis que son conocidos para el experto en la materia y están descritos en la bibliografía de la síntesis orgánica. Preferiblemente, los compuestos se obtienen de forma análoga a los procedimientos de preparación explicados con más detalle en lo sucesivo, en particular como se describen en la sección experimental. En algunos casos, la secuencia adoptada para llevar a cabo los esquemas de reacción puede variar. También se pueden usar variantes de estas reacciones que son conocidas para el experto en la materia pero no se describen en detalle en este documento. Los procedimientos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención, serán evidentes para un experto en la materia al estudiar los siguientes esquemas. Los compuestos de partida están disponibles en el comercio o se pueden preparar por procedimientos que se describen en la bibliografía o en el presente documento, o se pueden preparar de una forma análoga o similar. Antes de llevar a cabo la reacción se pueden proteger cualesquiera grupos funcionales correspondientes en los compuestos usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores se pueden escindir de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción usando procedimientos familiares para un experto en la materia.

Los procedimientos típicos para preparar los compuestos de la invención se describen en la sección experimental.

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

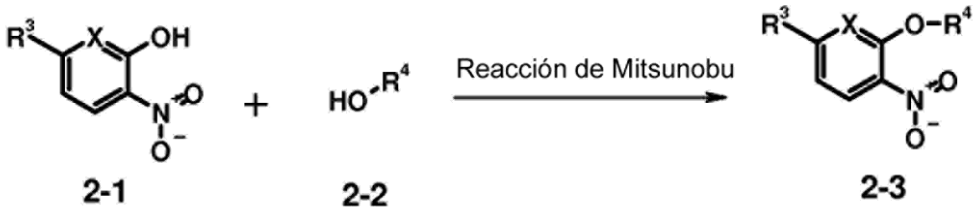
Los compuestos de la presente invención también se pueden hacer por procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen los descritos a continuación e incluyen variaciones dentro de la experiencia de la técnica.

Esquema 1:



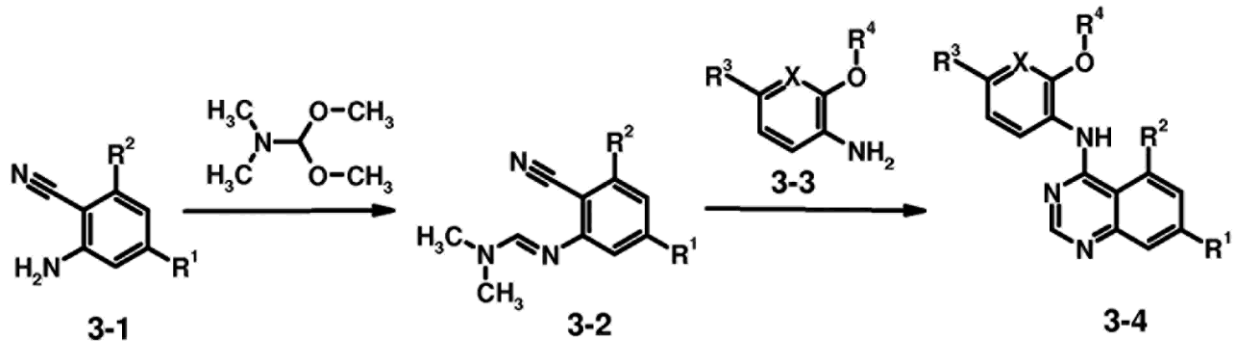
Los compuestos de fórmula general 1-3, en los que X, R^3 y R^4 son como se han definido previamente, se pueden preparar por el procedimiento indicado en el esquema 1 usando un compuesto de fórmula general 1-1, en el que X y R^3 son como se han definido previamente, con un alcohol de fórmula general 1-2, en el que R^4 es como se ha definido previamente, en presencia de una base en disolventes adecuados tales como THF o DMF a una temperatura entre 0ºC y 150ºC. Como base se puede usar hidruro sódico o hexametildizilazano de litio. La hidrogenación de un compuesto de fórmula general 1-3, en el que X, R^3 y R^4 son como se han definido previamente, con el fin de obtener un compuesto de fórmula general 1-4, en la que X, R^3 y R^4 son como se han definido previamente, se puede lograr en presencia de hidrógeno y un catalizador tal como paladio o níquel Raney en un disolvente adecuado. Se puede introducir hidrógeno en forma de gas o vapor de una fuente de hidrógeno tal como formiato amónico.

Esquema 2:



En el esquema 2, los compuestos de fórmula general 2-3, en los que X, R^3 y R^4 son como se han definido previamente, se pueden obtener por reacción de Mitsunobu de un compuesto de fórmula general 2-1, en el que X, R^3 son como se han definido previamente, con un alcohol de fórmula general 2-2, en el que R^4 es como se ha definido previamente, en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di-terc-butilo, en un disolvente tal como THF a temperaturas entre -10ºC y 80ºC, preferiblemente entre 0ºC y 30ºC.

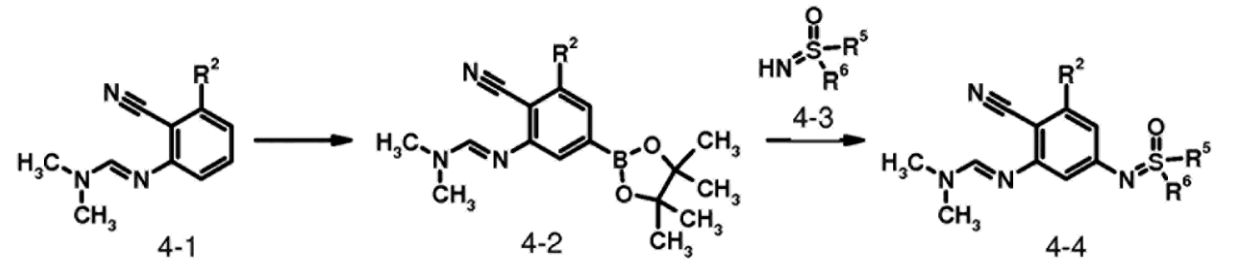
Esquema 3:



Las 4,5,7-sustituidas-quinazolinas de fórmula general 3-4, en las que X, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se han definido previamente, se pueden preparar como se muestra en el esquema 3. Antranilonitrilos sustituidos de fórmula general 3-1, en los que R^1 y R^2 son como se han definido previamente, pueden reaccionar con acetal dimetílico de la N,N-dimetilformamida a temperatura de reflujo. Las formamidinas resultantes de fórmula general 3-2, en las que R^1 y R^2 son como se han definido previamente, se pueden condensar con aminas aromáticas primarias de fórmula general 3-3, en las que X, R^3 y R^4 son como se han definido previamente, en ácido acético (*J. Med. Chem*., 2010, 53 (7), 2892-2901). Se puede usar dioxano como codisolvente en esta reacción.

El sustituyente sulfoximina de la fórmula general 4-3, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se puede introducir como se muestra en el esquema 4 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd o Cu a partir de los correspondientes derivados de ácido borónico de fórmula general 4-2, en los que R^2 es como se ha definido previamente.

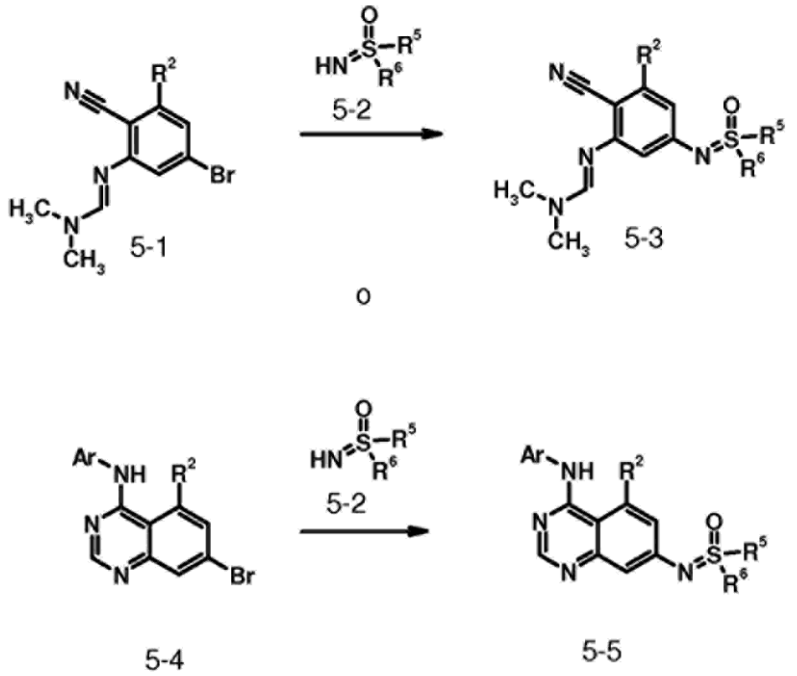
Esquema 4:



Los ésteres borónicos de fórmula general 4-2, en los que R^2 es como se ha definido previamente, se pueden preparar usando una reacción de boronilación catalizada por Ir (*Chem. Rev*., 2010, 110 (2), 890-931) y acoplamiento con la sulfoximina de fórmula general 4-3, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, bajo catálisis de Cu en un disolvente adecuado como MeOH (*Org. Lett*., 2005, 7 (13), 2667-2669).

El sustituyente sulfoximina de la fórmula general 5-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se puede introducir como se muestra en el esquema 5 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd o Cu a partir de los correspondientes derivados de bromo de fórmula general 5-1 o 5-4, en los que Ar y R^2 son como se han definido previamente.

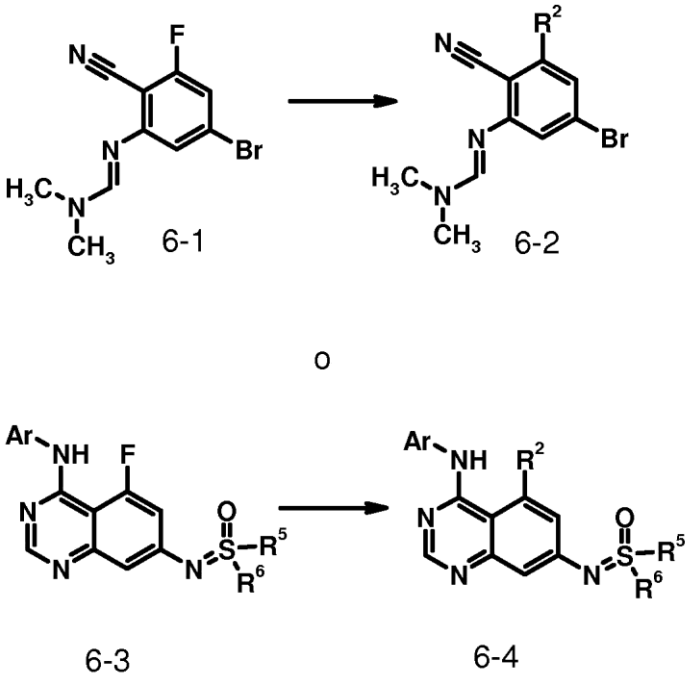
Esquema 5:



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

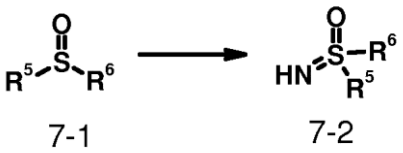
En el caso en que el sustituyente R^2 de compuestos de fórmula general 6-2 o 6-4 en el esquema 6, en la que Ar, R^2, R^5 y R^6 son como se han definido previamente, esté unido por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre al sistema de anillo, el correspondiente sustituyente R^2 se puede introducir por sustitución aromática nucleófila a partir del fluoruro de arilo de fórmula general 6-1 o 6-3, en el que Ar, R^5 y R^6 son como se han definido previamente, usando una base adecuada en un disolvente inerte como Cs_2CO_3 en dioxano o NaH, LiHMDS o DIPEA en NMP.

Esquema 6:



Como se muestra en el esquema 7, las sulfoximinas de fórmula general 7-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se pueden preparar a partir de los correspondientes sulfóxidos de fórmula general 7-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, por reacción con azida sódica y ácido sulfúrico (H_2SO_4). Se puede usar un disolvente adecuado como diclorometano.

Esquema 7

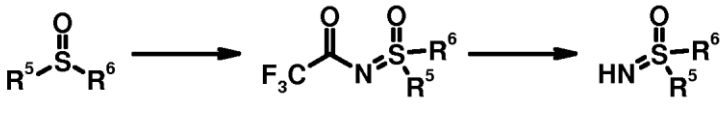


7-1 7-2

Alternativamente, las sulfoximinas de fórmula general 7-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se pueden preparar a partir de los correspondientes sulfóxidos de fórmula general 7-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, por reacción con o-mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH) en presencia de un disolvente adecuado como diclorometano.

Como se muestra en el esquema 8, los sulfóxidos de fórmula general 8-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se pueden hacer reaccionar con trifluoracetamida en presencia de $PhI(OAc)_2$, $Rh_2(OAc)_4$, y MgO en un disolvente adecuado como diclorometano para formar compuestos de fórmula general 8-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente.

Esquema 8

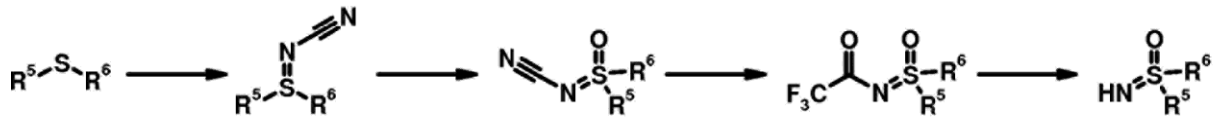


8-1 8-2 8-3

Las sulfoximinas de fórmula general 8-3, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se pueden preparar por saponificación de compuestos de fórmula general 8-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente (*Org. Lett*., 2004, 6 (8), 1305-1307). Alternativamente, se pueden usar otros grupos protectores adecuados y hierro como catalizador (*Org. Lett*., 2006, 8 (11), 2349-2352).

En el esquema 9 se describe una síntesis general de sulfoximinas de fórmula general 9-5, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente.

Esquema 9



9-1 9-2 9-3 9-4 9-5

Partiendo de los tioéteres de fórmula general 9-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, las correspondientes N-ciano-sulfiliminas de fórmula general 9-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se pueden preparar por reacción con cianamida en presencia de una base como NaO^tBu o KO^tBu y NBS o I_2 en un disolvente adecuado como metanol. Las sulfiliminas de fórmula general 9-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente, se oxidan a las N-cianosulfoximinas de fórmula general 9-3, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente. Después de eliminación del grupo N-ciano se pueden obtener las N-trifluoroacetilsulfoximinas de fórmula general 9-4, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente. Después de eliminación del resto trifluoroacetilo, se pueden obtener las sulfoximinas NH-libres de fórmula general 9-5, en la que R^5 y R^6 son como se han definido previamente (*Org. Lett*., 2007, 9 (19), 3809-3811).

Términos y definiciones

A los términos no definidos específicamente en el presente documento se les debe dar los significados que les daría un experto en la materia a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se adhieren a los siguientes convenios.

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

Las términos “tratamiento” y “tratar” abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como el terapéutico, es decir, curativo y/o paliativo. Por lo tanto los términos “tratamiento” y “tratar” comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o tratamiento causal con el fin de invertir o invertir parcialmente las afecciones de la indicación o detener o ralentizar el avance de la enfermedad. Por lo tanto, las composiciones y procedimientos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, como tratamiento terapéutico a lo largo de un periodo de tiempo, así como terapia crónica. Además, los términos “tratamiento” y “tratar” comprenden el tratamiento profiláctico, es decir, un tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar una afección mencionada en lo que antecede, reduciendo así dicho riesgo.

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

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

Los términos “mediado” o “mediar” o “media”, como se usan en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refieren al (i) tratamiento, incluyendo la prevención de la enfermedad o afección particular, (ii) atenuación, mejora o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, o (iii) prevención o retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular descrita en el presente documento.

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

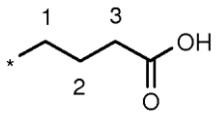
En los grupos, radicales o restos definidos más adelante, el número de átomos de carbono se especifica a menudo posteriormente al grupo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente “aril-alquiloC_{1-3}” significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C_{1-3}, estando esté último unido al núcleo o al grupo al que dicho sustituyente está unido.

En el caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia prevalecerá la fórmula.

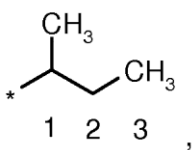
Se puede usar un asterisco en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se define.

La numeración de los átomos de un sustituyente empieza con el átomo que está más cerca del núcleo o el grupo al que está unido el sustituyente.

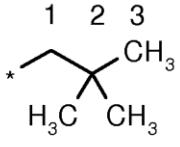
Por ejemplo, la expresión “grupo 3-carboxipropilo” representa el siguiente sustituyente:



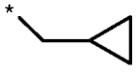
en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos “1-metilpropilo“, “2,2-dimetilpropilo” o “ciclopropilmetilo” representan los siguientes grupos:



,



,



.

El asterisco se puede usar en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se ha definido.

En una definición de un grupo, la expresión “en el que cada grupo X, Y y Z está opcionalmente sustituido con” y similares, indica que cada grupo X, cada grupo Y y cada grupo Z, sea cada uno como un grupo separado o cada uno como parte de un grupo compuesto, puede estar sustituido como se ha definido. Por ejemplo, una definición “R^{ex} indica H, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilC_{3-6}-alquiloC_{1-3} o alquiloC_{1-3}-O-, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más L^{ex}" o similar, indica que en cada uno de los grupos mencionados antes que comprenden el término alquilo, es decir, en cada uno de los grupos alquilo C_{1-3}, cicloalquilC_{3-6}-alquiloC_{1-3} y alquiloC_{1-3}-O-, el resto alquilo puede estar sustituido con L^{ex} como se ha definido.

Salvo que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química dada o nombre abarcará los tautómeros, y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros E/Z etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores donde dichos isómeros y enantiómeros existan, así como las sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se usa en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo las sales de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

El término halógeno en general indica flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “alquilo C_{1-n}”, en el que n es un número entero de 2 a n, sea solo o en combinación con otro radical indica un radical hidrocarbonado acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo el término alquilo C_{1-5} abarca los radicales H_3C-, H_3C-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, $H_3CCH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-, $H_3CCH(CH_3)$-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-, H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$- y H_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-.

El término "alquileno C_{1-n}" en el que n es un número entero de 2 a n, sea solo o en combinación con otro radical, indica un radical alquilo divalente acíclico, de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo, el término alquileno C_{1-4} incluye -(CH_2)-, -$(CH_2$-$CH_2)$-, -$(CH(CH_3))$-, -$(CH_2$-CH_2-$CH_2)$-, -$(C(CH_3)_2)$-, -$(CH(CH_2CH_3))$-, -$(CH(CH_3)$-$CH_2)$-, -$(CH_2$-$CH(CH_3))$-, -$(CH_2$-CH_2-CH_2-$CH_2)$-, -$(CH_2$-CH_2-$CH(CH_3))$-, -$(CH(CH_3)$-CH_2-$CH_2)$-, -$(CH_2$-$CH(CH_3)$-$CH_2)$-, -$(CH_2$-$C(CH_3)_2)$-, -$(C(CH_3)_2$-$CH_2)$-, -$(CH(CH_3)$-$CH(CH_3))$-, -$(CH_2$-$CH(CH_2CH_3))$-, -$(CH(CH_2CH_3)$-$CH_2)$-, -$(CH(CH_2CH_2CH_3))$-, -$(CHCH(CH_3)_2)$- y -$C(CH_3)(CH_2CH_3)$-.

El término "alquenilo C_{2-n}", se usa para un grupo como se define en la definición para “alquilo C_{1-n}” con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un doble enlace. Por ejemplo, el término alquenilo C_{2-3} incluye -$CH=CH_2$, -$CH=CH$-CH_3, -CH_2-$CH=CH_2$.

El término "alquenileno C_{2-n} " se usa para un grupo como se define en la definición para “alquileno C_{1-n}” con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un doble enlace. Por ejemplo, el término alquenileno C_{2-3} incluye -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH=CH-.

El término "alquinilo C_{2-n}", se usa para un grupo como se define en la definición para “alquilo C_{1-n}” con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un triple enlace. Por ejemplo, el término alquinilo C_{2-3} incluye - C≡CH, -C≡C-CH_3, -CH_2-C≡CH.

El término "alquinileno C_{2-n} " se usa para un grupo como se define en la definición para “alquileno C_{1-n}” con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un triple enlace. Por ejemplo, el término alquinileno C_{2-3} incluye -C≡C-, -C≡C-CH_2-, -CH_2-C≡C-.

El término “carbociclo C_{3-n}” como se usa en el presente documento solo o en combinación con otro radical, indica un radical hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, con 3 a n átomos de C. El radical hidrocarbonado preferiblemente es no aromático. Preferiblemente, los 3 a n átomos de C forman uno o dos anillos. En el caso de un sistema de anillos bicíclico o tricíclico, los anillos pueden estar unidos entre sí mediante un enlace sencillo o pueden estar condensados o pueden formar un sistema de anillo espirocíclico o con puente. Por ejemplo,

el término cabociclilo C_{3-10} incluye cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10}, octahidropentalenilo, octahidroindenilo, decahidronaftilo, indanilo, tetrahidronaftilo. Lo más preferiblemente el término carbociclilo C_{3-n} indica cicloalquilo C_{3-n}, en particular cicloalquilo C_{3-7}.

El término "cicloalquilo C_{3-n} ", en el que n es un número entero de 4 a n, solo o en combinación con otro radical, indica un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, no ramificado, con 3 a n átomos de C. El grupo cíclico puede ser mono-, bi-, tri- o espirocíclico, los más preferiblemente monocíclico. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1.]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc.

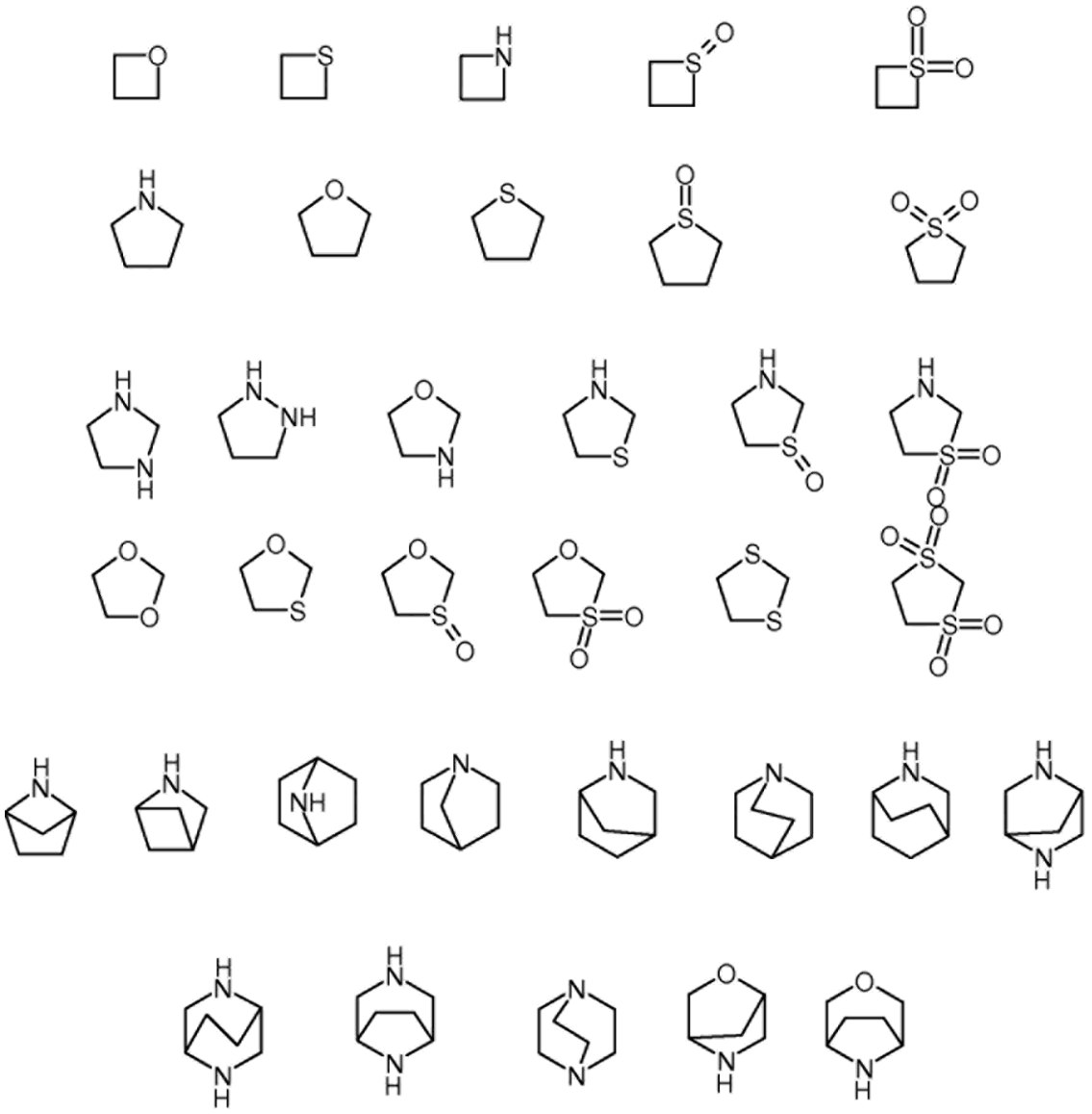
El término bicíclico incluye espirocíclico.

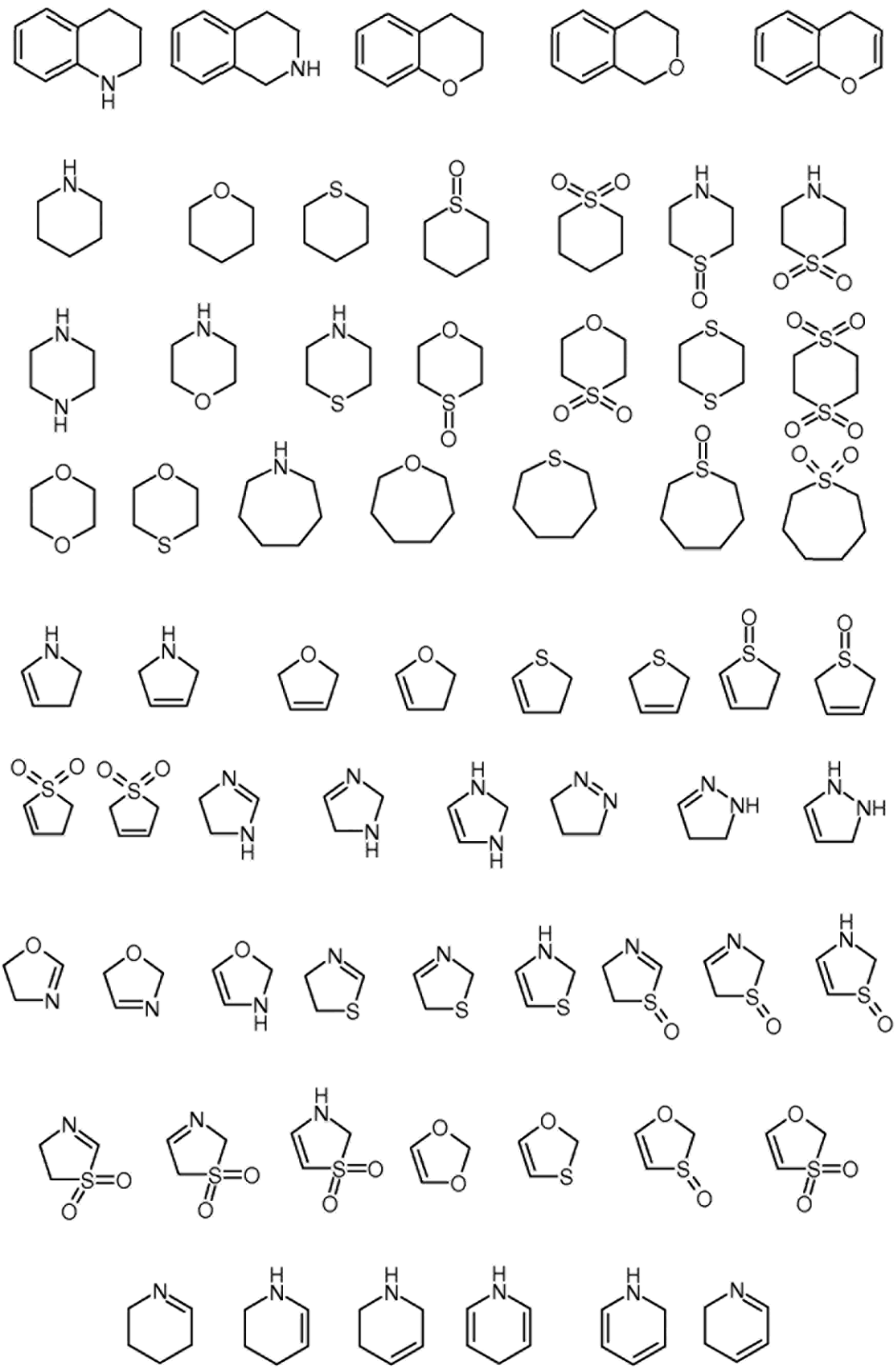
El término "cicloalquenilo C_{3-n} ", en el que n es un número entero de 3 a n, solo o en combinación con otro radical, indica un radical hidrocarbonado cíclico, insaturado pero no aromático, no ramificado, con 3 a n átomos de C, al menos dos de los cuales están unidos entre sí por un doble enlace. Por ejemplo, el término cicloalquenilo C_{3-7} incluye ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y cicloheptatrienilo.

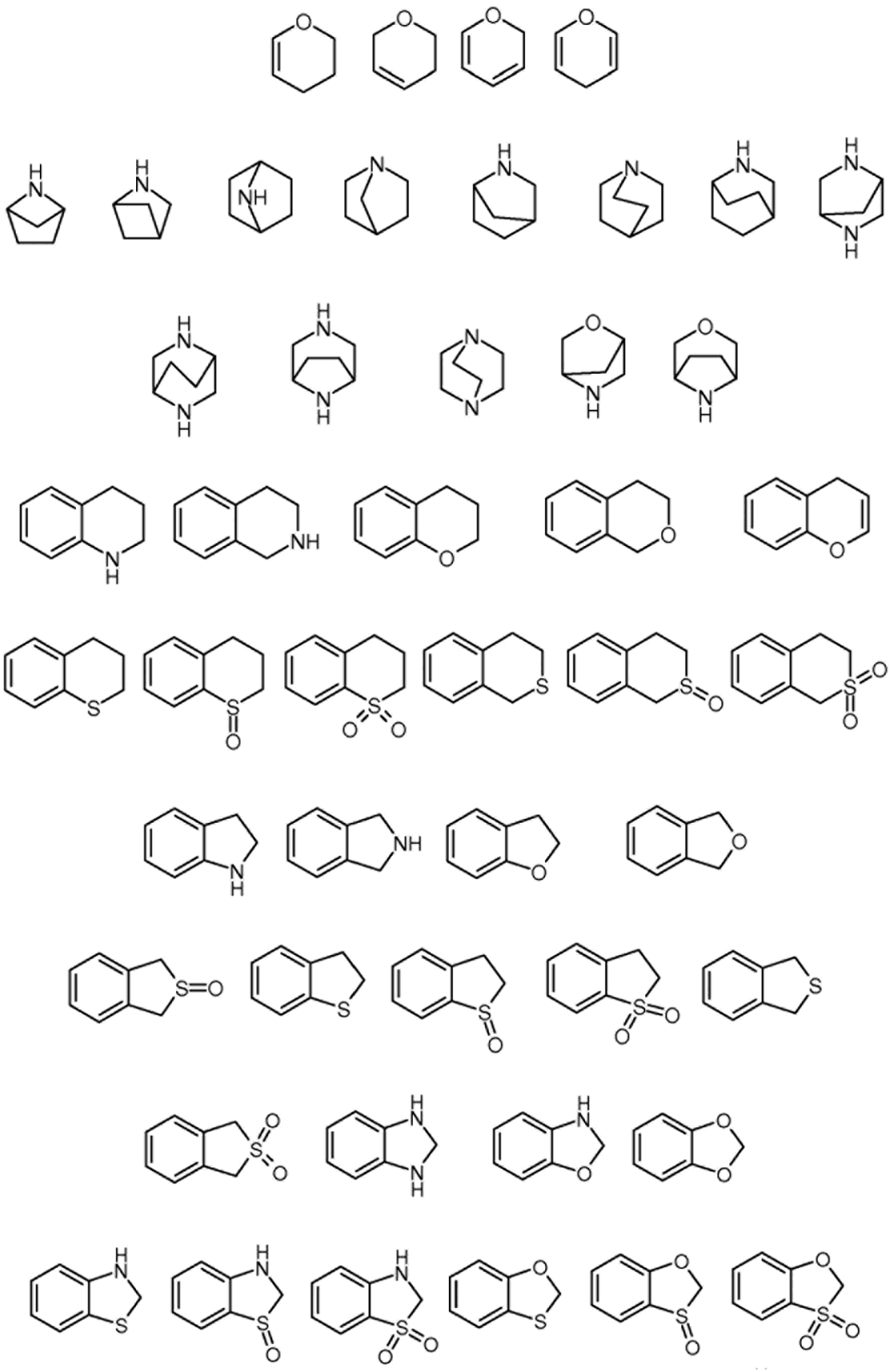
El término “arilo” como se usa en el presente documento, sea solo o en combinación con otro radical, indica un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar además condensado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero no se limita a fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo. Más preferiblemente el término “arilo” como se usa en el presente documento, sea solo o en combinación con otro radical, indica fenilo o naftilo, lo más preferiblemente fenilo.

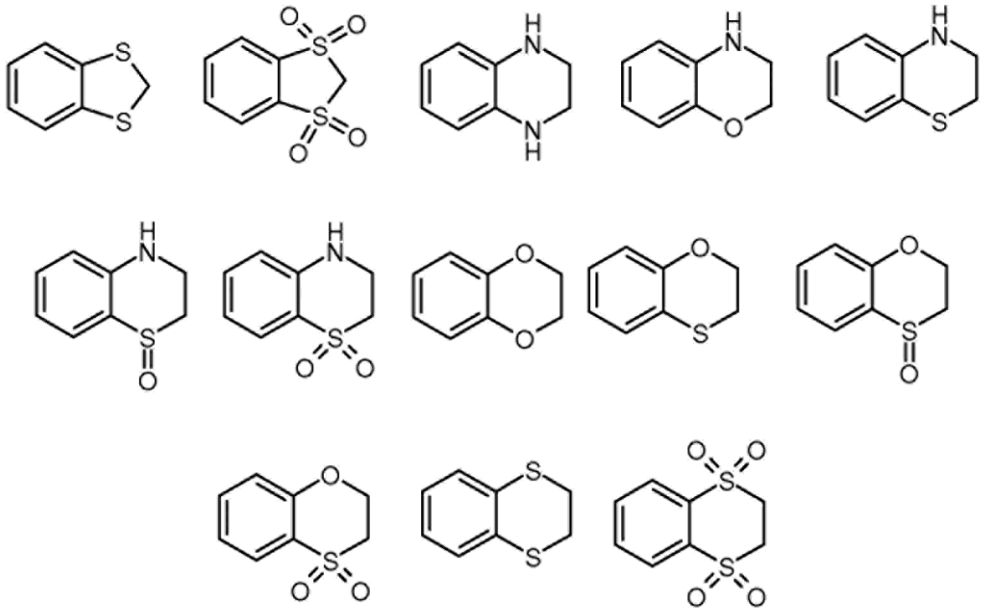
El término "heterociclilo" significa un sistema de anillos mono-, bi-, tri- o espirocarbocíclico, preferiblemente mono-, bi- o espirocíclico, saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o $S(O)_r$ con r = 0, 1 o 2, que puede tener además un grupo carbonilo. Más preferiblemente el término "heterociclilo" como se usa en el presente documento, sea solo o en combinación con otro radical, significa un sistema de anillos mono-, bi- o espriocíclico, saturado o insaturado, incluso más preferiblemente saturado, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O o $S(O)_r$ con r = 0, 1 o 2, que además puede tener un grupo carbonilo. El término “heterociclilo” se pretende que incluya todas las posibles formas isómeras. Los ejemplos de dichos grupos incluyen aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidropiranonilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo y morfolinonilo.

Por lo tanto, el término “heterociclilo” incluye las siguientes estructuras de ejemplo que no se representan como radicales ya que cada forma puede estar unida por un enlace covalente en cualquier átomo, siempre que se mantengan las valencias adecuadas:



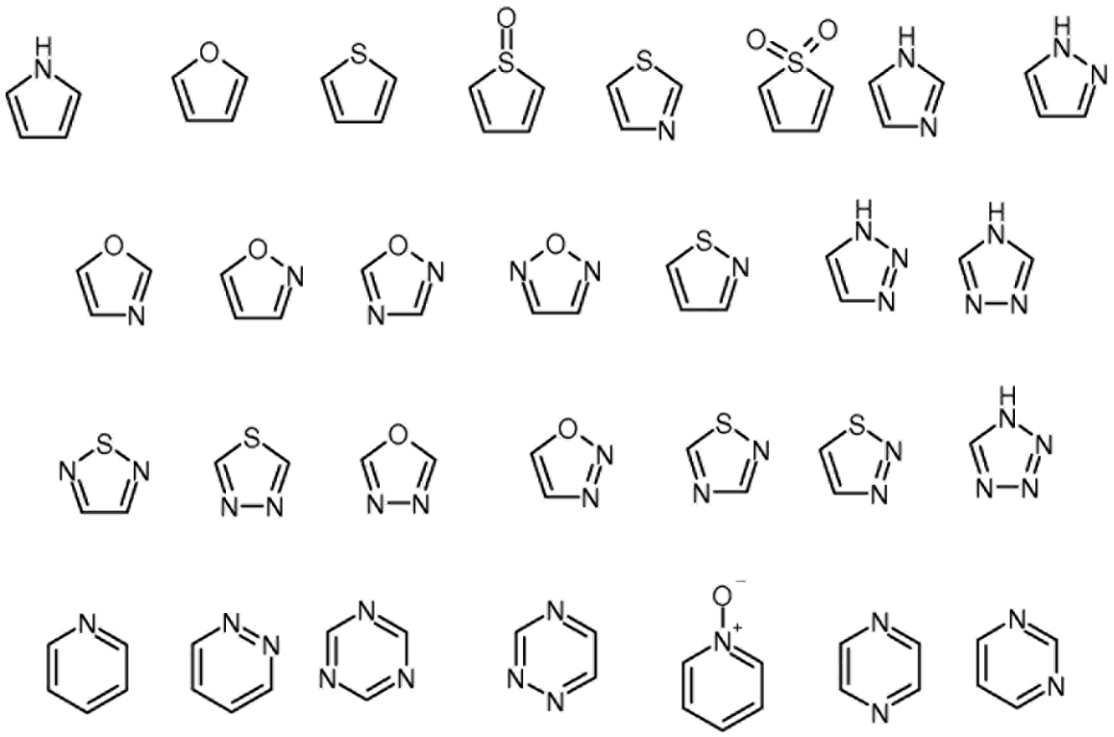


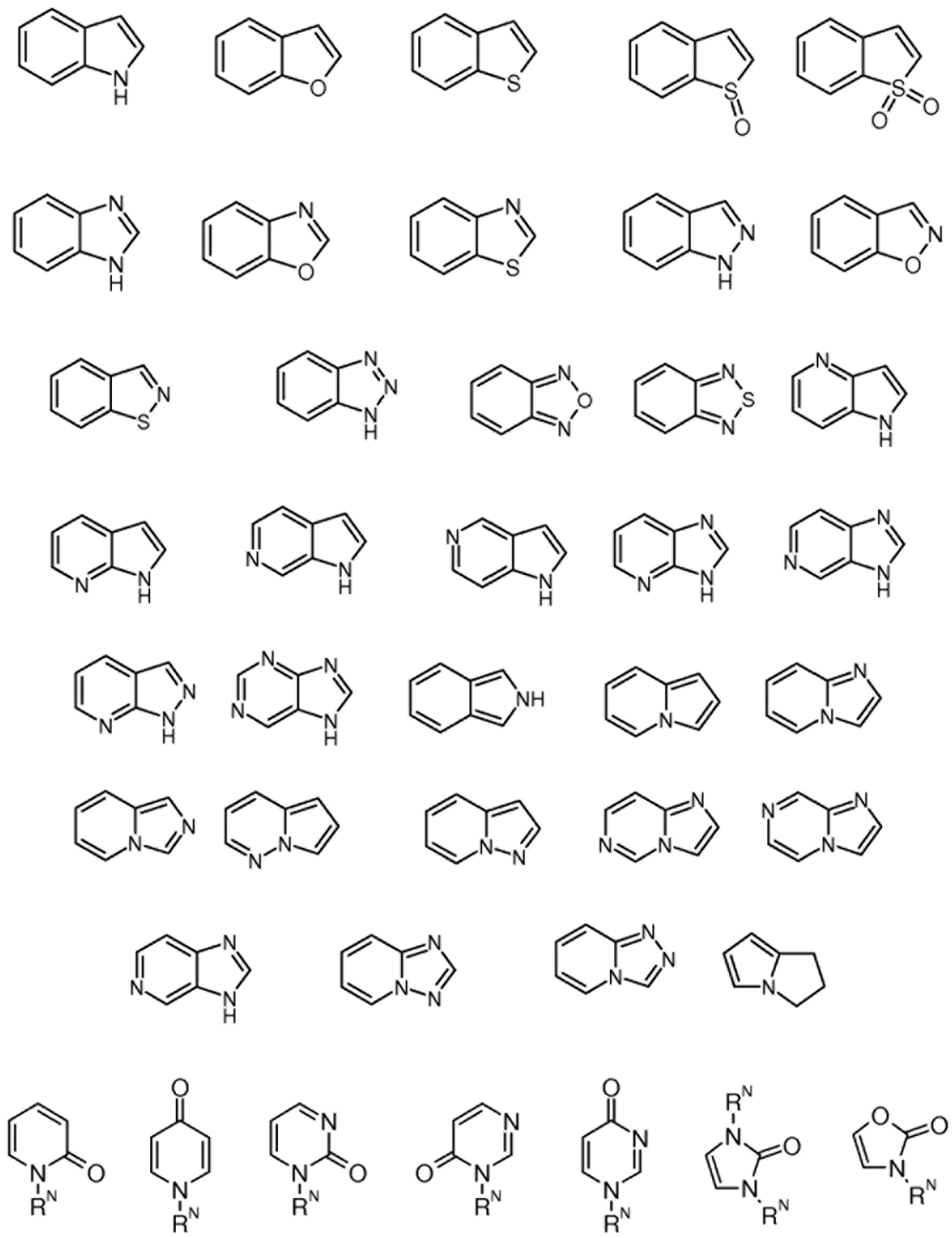




El término “heteroarilo” significa un sistema de anillos mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o $S(O)_r$ con r = 0, 1 o 2, en el que al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático, y en el que dicho sistema de anillos puede tener un grupo carbonilo. Más preferiblemente, el término “heteroarilo” como se usa en el presente documento, sea solo o en combinación con otro radical, significa un sistema de anillo mono- o bicíclico que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O o $S(O)_r$ con r = 0, 1 o 2, en el que al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático, y en el que dicho sistema de anillos puede tener un grupo carbonilo. El término “heteroarilo” se pretende que incluya todas las formas isómeras posibles.

Por lo tanto, el término “heteroarilo” incluye las siguientes estructuras de ejemplo, que no se representan como radicales ya que cada forma puede estar unida por un enlace covalente en cualquier átomo, siempre que se mantengan las valencias adecuadas:





R^N = H o resto unido por un átomo de C.

Muchos de los términos dados antes se pueden usar de forma repetida en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso tienen uno de los significados dados antes, independientemente uno de otro.

Actividad farmacológica

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

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

Configuración del ensayo: La inhibición de la actividad de quinasa de MNK2a se evaluó usando GST-MNK2a preactivada. Las placas blancas de 384 pocillos OptiPlate F se adquirieron en PerkinElmer. El ensayo de ADP-Glo quinasa (que incluye ATP ultrapuro) se adquirió en Promega (V9103). La MNK2a activada se obtuvo como se describe en el documento WO2011/104340. El péptido eIF4E no marcado (NH_2-TATKSGSTTKNR-$CONH_2$), que difiere de la Seq. ID Nº 5 del documento WO 2011/104340 por el grupo -$CONH_2$ terminal, se adquirió en Thermo Fisher Scientific. Todos los materiales eran de la calidad más alta disponible en el mercado. Los compuestos se ensayan en diluciones seriadas o en concentraciones de dosis única. Las soluciones madre de compuestos son 10 nM en DMSO al 100%. Las diluciones seriadas de los compuestos se preparan en DMSO al 100% seguido de dilución intermedia 1:27,3 en tampón de ensayo, La concentración final en DMSO en el ensayo será <3%.

En las placas de 384 pocillos se ponen 3 µl del compuesto de ensayo de las diluciones intermedias mezclado con 4 µl de la enzima MNK2 activada (concentración final 10 nM) y 4 µl del péptido (concentración final 25 µM)/ATP ultrapuro (concentración final 20 µM), todos disueltos en tampón de ensayo. A esta etapa le sigue un tiempo de incubación de 90 min, después se añaden 10 µl de reactivo ADP Glo, seguido de 40 min de incubación. Después se mezclan 20 µl de reactivo de detección de quinasa. Las placas se sellan y después de un periodo de incubación de 30 min, se mide la señal de luminiscencia en un lector Envision para determinar la cantidad de ADP producido. Todas las etapas de incubación se llevan a cabo a temperatura ambiente. El tampón de ensayo consiste en HEPES 20 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,01%, $MgCl_2$ 20 mM y Pluronic F-127 al 0,1%.

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

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

(URL(muestra) - URL(control bajo)) * 100/(URL(valor alto) - URL(control bajo))

[URL = unidades relativas de luminiscencia]

Un inhibidor de la enzima MNK2 dará valores entre 100% CTL (sin inhibición) y 0% CTL (inhibición completa). Los valores de más de 100% CTL normalmente están relacionados con propiedades fisicoquímicas específicas del compuesto/muestra (p. ej., solubilidad, absorbancia de luz, fluorescencia).

Los valores de CI50 basados en las curvas de respuesta a la dosis se calculan con el software AssayExplorer.

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

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

El ensayo se describe como sigue:

El ensayo bioquímico Z'-LYTE® usa un formato de enzima acoplada, basado en fluorescencia, y se basa en la diferente sensibilidad de los péptidos fosforilados y no fosforilados a la escisión proteolítica. El sustrato peptídico se marca con dos fluoróforos, uno en cada extremo, que forman una pareja FRET.

En la reacción principal, la quinasa transfiere el gamma-fosfato del ATP a un solo resto de tirosina, serina o treonina en un FRET-péptido sintético. En la reacción secundaria, una proteasa específica de sitio reconoce y escinde los FRET-péptidos no fosforilados. La fosforilación de FRET-péptidos suprime la escisión por el reactivo de desarrollo. La escisión altera FRET entre los fluoróforos donador (es decir, la cumarina) y aceptor (es decir, la fluoresceína) en el FRET-péptido, mientras que los FRET-péptidos fosforilados, no escindidos, mantienen FRET. Se usa un procedimiento radiométrico, que calcula la relación (la relación de emisión) de emisión del donador a emisión del aceptor después de excitación del fluoróforo donador a 400 nm, para cuantificar el avance de la reacción, como se muestra en la siguiente ecuación.

Relación de emisión = Emisión de cumarina (445 nm) / Emisión de fluoresceína (520 nm)

Configuración del ensayo: La inhibición de la actividad de quinasa de MNK1a se evaluó usando GST-MNK1a preactivada. La mezcla 2X MKNK1 (MNK1) se prepara en HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01%, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 4 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM. La reacción de quinasa final de 10 µl consiste en MKNK1 (MNK1) 13,5 - 54 ng y Ser/Thr 07 2 µM en HEPES 50 mM a pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01%, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 2 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM. Después de la reacción de incubación de quinasa de 1 hora, se añaden 5 µl de una dilución 1:32768 del reactivo de desarrollo A.

Condiciones de ensayo

Compuestos de ensayo:

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

Mezclas de péptido/quinasa:

Todas las mezclas de péptido/quinasa se diluyen a una concentración de trabajo 2X en el tampón de quinasa MNK1.

Disolución de ATP:

Todas las disoluciones de ATP se diluyen a la concentración de trabajo 4X en tampón de quinasa (HEPES 50 mM a pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01%, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM).

Disolución de reactivo de revelado:

El reactivo de revelado se diluye en tampón de revelado.

Protocolo de ensayo:

Placa de 384 pocillos, de bajo volumen de NBS, con código de barras Corning (Corning nº de cat. 3676)

1. 2,5 µl - 4X compuesto de ensayo
2. 5 µl - 2X mezcla de péptido/quinasa
3. 2,5 µl - 4X disolución de ATP
4. 30 segundos de agitación de la placa
5. 60 minutos de incubación de reacción de quinasa a temperatura ambiente
6. 5 µl - disolución de reactivo de revelado
7. 30 segundos de agitación de placa
8. 60 minutos de incubación de reacción de revelado a temperatura ambiente
9. lectura en un lector de placa de fluorescencia y análisis de los datos

Análisis de los datos

Se usan las siguientes ecuaciones para cada conjunto de datos de medición:

Corrección para la fluorescencia de fondo: $FI_{muestra} - FI_{Ctrl\ TCFI}$

Relación de emisión (usando valores corregidos para la fluorescencia de fondo):cumarina

Emisión (445 nm) / Emisión de fluoresceína (520 nm)

% de Fosforilación (% Fosf)

$1 - ((\text{Relación de emisión} \times F_{100\%}) - C_{100\%}) / ((C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{Relación de emisión} \times (F_{100\%} - F_{0\%})] * 100$

% de Inhibición:

$$1 - (\%\ Fos_{muestra} / \%\ Fos_{Ctrl\ inhibición\ 0\%}) * 100$$

FI = Intensidad de fluorescencia

$C_{100\%}$ = señal media de emisión de cumarina del control de 100% Fosf

$C_{0\%}$ = señal media de emisión de cumarina del control de 0% Fosf

$F_{100\%}$ = señal de emisión de fluoresceína del control de 100% Fosf

$F_{0\%}$ = señal de emisión de fluoresceína del control de 0% Fosf

Software de representación gráfica

Los servicios de perfiles de quinasa SelectScreen® usan XL*fit* de IDBS. La curva de respuesta a la dosis se

ajusta al modelo número 205 (modelo de dosis-respuesta sigmoidea). Si la parte inferior de la curva no se ajusta entre -20% y 20% de inhibición, se establece 0% de inhibición. Si la parte superior de la curva no se ajusta entre 70% y 130% de inhibición, se ajusta a 100% de inhibición.

La actividad de proteínas MNK se puede ensayar también mediante otros formatos de ensayo de quinasa in vitro. Por ejemplo, se han descrito ensayos de quinasa adecuados en la bibliografía en Knauf et al., *Mol Cell Biol.* 2001 Aug;21(16):5500-11 o en Scheper et al., *Mol Cell Biol*. 2001 Feb;21 (3):743-54. En general, los ensayos de quinasa MNK se pueden llevar a cabo de modo que un sustrato de MNK tal como una proteína o un péptido, que puede o no incluir modificaciones como se describe más adelante, u otros, son fosforilados por proteínas MNK que tienen actividad enzimática in vitro. La actividad de un agente candidato después se puede determinar por su capacidad para disminuir la actividad enzimática de la proteína MNK. La actividad de quinasa se puede detectar por cambio de las propiedades químicas, físicas o inmunológicas del sustrato debido a la fosforilación.

En un ejemplo, el sustrato de quinasa puede tener características, diseñadas o endógenas, para facilitar su unión o detección con el fin de generar una señal que es adecuada para el análisis del estado de fosforilación de los sustratos. Estas características pueden ser, pero no se limitan a, una molécula de biotina o derivado de la misma, un resto de glutatión-S-transferasa, una mezcla de seis o más restos de histidina consecutivos, una secuencia de aminoácido o hapteno que funcione como una etiqueta de epítopo, un fluorocromo, una enzima o fragmento enzimático. El sustrato de quinasa se puede unir a estas u otras características con un brazo espaciador molecular para evitar el impedimento estérico.

En otro ejemplo, el sustrato de quinasa se puede marcar con un fluoróforo. A la unión del reactivo al sustrato marcado en disolución le puede seguir la técnica de la polarización de fluorescencia como se describe en la bibliografía. En una variación de este ejemplo, una molécula trazadora fluorescente puede competir con el sustrato por el analito para detectar actividad de quinasa por una técnica que conoce el experto en la materia como polarización de fluorescencia indirecta.

En otro ejemplo más, se usa el gamma-ATP radiactivo en la reacción de quinasa y se determina el efecto del agente de ensayo en la incorporación del fosfato radiactivo en el sustrato de ensayo respecto a las condiciones de control.

Se ha mostrado que los compuestos de la invención presentan valores de CI50 bajos en ensayos de cribado biológico in vitro para la inhibición de la actividad de quinasa MNK1 y/o MNK2. Las siguientes tablas contienen resultados de ensayo para compuestos de ejemplo.

D. Datos biológicos

Tabla 1. Datos biológicos de los compuestos de la presente invención obtenidos en el ensayo 1

MNK2 CI50:									
nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]
1.1	1	2.9	1	2.58	109	2.107	10	5.1	2
1.2	1	2.10	4	2.59	15	2.108	3	5.2	2
1.3	1	2.11	6	2.60	3	2.109	2	5.3	6
1.4	1	2.12	13	2.61	2	2.110	2	5.4	15
1.5	3	2.13	39	2.62	11	2.111	5	5.5	2
1.6	1	2.14	9	2.63	n.D.	2.112	6	5.6	2
1.7	1	2.15	7	2.64	3	2.113	5	5.7	2
1.8	1	2.16	10	2.65	5	2.114	2	6.1	8
1.9	6	2.17	4	2.66	16	2.115	1	6.2	n.D.
1.10	n.D.	2.18	1	2.67	3	2.116	2	6.3	2
1.11	1	2.19	n.D.	2.68	3	2.117	1	6.4	2
1.12	21	2.20	n.D.	2.69	2	2.118	5	6.5	n.D.
1.13	1	2.21	n.D.	2.70	2	2.119	3	6.6	2
1.14	1	2.22	3	2.71	3	2.120	2	6.7	2
1.15	3	2.23	52	2.72	30	2.121	4	6.8	n.D.
1.16	1	2.24	4	2.73	4	2.122	2	6.9	5
1.17	2	2.25	2	2.74	3	2.123	1	6.10	8
1.18	2	2.26	n.D.	2.75	3	2.124	4	6.11	31
1.19	106	2.27	46	2.76	5	2.125	2	6.12	12
1.20	1	2.28	4	2.77	164	2.126	10	6.13	4
1.21	2	2.29	3	2.78	3	3.1	111	6.14	3
1.22	25	2.30	7	2.79	1	3.2	4	6.15	24
1.23	4	2.31	2	2.80	19	3.3	5	6.16	7
1.24	1	2.32	n.D.	2.81	4	3.4	n.D.	6.17	23
1.25	48	2.33	3	2.82	5	3.5	5	6.18	1
1.26	2	2.34	1	2.83	1	3.6	69	6.19	n.D.
1.27	1	2.35	4	2.84	2	3.7	36	6.20	4
1.28	4	2.36	2	2.85	n.D.	3.8	22	7.1	5
1.29	2	2.37	1	2.86	n.D.	3.9	10	7.2	6
1.30	2	2.38	7	2.87	7	3.10	8	7.3	n.D.
1.31	13	2.39	2	2.88	5	3.11	32	7.4	7
1.32	7	2.40	2	2.89	3	3.12	3	7.5	7
1.33	2	2.41	6	2.90	2	3.13	6	7.6	6
1.34	3	2.42	1	2.91	7	3.14	2	7.7	2
1.35	5	2.43	1	2.92	13	4.1	n.D.	7.8	9
1.36	2	2.44	3	2.93	4	4.2	n.D.	7.9	3
1.37	4	2.45	2	2.94	1	4.3	3	7.10	2
1.38	12	2.46	n.D.	2.95	4	4.4	4	7.11	5
1.39	7	2.47	2	2.96	4	4.5	n.D.	7.12	4
1.40	3	2.48	2	2.97	2	4.6	3	7.13	2
1.41	3	2.49	4	2.98	1	4.7	n.D.	7.14	7
2.1	1	2.50	2	2.99	5	4.8	n.D.	7.15	10
2.2	4	2.51	3	2.100	6	4.9	14	7.16	1
2.3	5	2.52	n.D.	2.101	5	4.10	n.D.	7.17	1
2.4	4	2.53	13	2.102	5	4.11	n.D.	7.18	2
2.5	3	2.54	5	2.103	7	4.12	14		
2.6	4	2.55	2	2.104	4	4.13	n.D.		
2.7	1	2.56	11	2.105	2	4.14	n.D.		
2.8	44	2.57	n.D.	2.106	1	4.15	n.D.		

Tabla 2. Datos biológicos de compuestos seleccionados de la presente invención obtenidos en el ensayo 2

nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]	nº	CI50 [nM]
1.2	13	1.27	11	2.1	11	2.95	33	5.5	14
1.4	25	1.32	149	2.34	17	2.102	131	5.6	25
1.17	39	1.33	110	2.40	56	2.103	82	5.7	43
1.21	21	1.37	28	2.75	75	2.107	102	7.12	87
1.24	18	1.41	74	2.76	57	2.115	5	7.16	25

Tabla 3: % de inhibición de MNK1 con una concentración de compuesto 1 µM, obtenidos en el ensayo 2

nº	% INH	nº	% INH	nº	% INH	nº	% INH	nº	% INH
1.1	98	2.16	94	2.64	87	2.114	96	6.5	91
1.4	100	2.17	91	2.65	98	2.116	100	6.6	92
1.9	90	2.19	47	2.66	88	2.117	101	6.7	100
1.10	80	2.21	81	2.67	85	2.118	82	6.9	95
1.12	92	2.23	66	2.72	71	2.120	103	6.10	89
1.15	95	2.24	93	2.73	97	2.121	89	6.11	72
1.18	100	2.27	78	2.75	100	2.122	98	6.12	91
1.19	42	2.28	98	2.76	100	2.123	100	6.13	80
1.20	100	2.30	88	2.77	55	2.124	83	6.15	82
1.22	56	2.31	100	2.80	73	2.125	94	6.16	90
1.23	94	2.32	50	2.81	92	2.126	93	6.17	79
1.25	66	2.33	100	2.82	88	3.1	50	6.18	98
1.26	100	2.35	95	2.84	91	3.2	101	6.19	70
1.28	89	2.37	95	2.85	100	3.3	95	6.20	93
1.29	92	2.38	82	2.86	89	3.4	92	7.1	86
1.30	89	2.40	100	2.87	79	3.5	101	7.2	82
1.31	87	2.41	90	2.88	95	3.6	80	7.3	72
1.35	85	2.44	100	2.91	93	3.7	81	7.4	88
1.36	84	2.45	90	2.92	83	3.8	79	7.5	77
1.38	99	2.46	88	2.94	98	3.9	89	7.6	99
1.40	94	2.47	97	2.97	93	3.10	88	7.7	97
2.2	95	2.49	86	2.98	95	3.11	78	7.9	96
2.3	89	2.51	101	2.99	96	3.12	95	7.10	100
2.4	97	2.52	60	2.100	89	3.13	95	7.11	98
2.6	92	2.53	94	2.101	93	4.4	92	7.13	98
2.7	98	2.54	69	2.104	95	4.7	50	7.14	91
2.8	64	2.55	99	2.106	98	4.9	71	7.15	92
2.10	92	2.56	76	2.108	99	4.12	84	7.17	96
2.11	92	2.58	30	2.109	100	4.13	75	7.18	93
2.12	24	2.59	82	2.110	100	5.1	101		
2.13	73	2.61	98	2.111	89	5.3	90		
2.14	52	2.62	73	2.112	89	5.4	78		
2.15	72	2.63	85	2.113	90	6.1	85		

En vista de su capacidad para inhibir la actividad de MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b), los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención, incluyendo las correspondientes sales de los mismos, son teóricamente adecuados para el tratamiento de todas las enfermedades y afecciones a las que les afecta o que son mediadas por la inhibición de la quinasa MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b).

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I como un medicamento.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I o una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones que son mediadas por la inhibición de la quinasa MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) en un paciente, preferiblemente un ser humano.

Las enfermedades y afecciones mediadas por inhibidores de la inhibición de la quinasa MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) abarcan enfermedades y afecciones metabólicas.

La presente invención se dirige a compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección en la que la inhibición de la actividad de la quinasa MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) es un beneficio terapéutico, incluyendo, pero no se limitan al tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como obesidad, trastornos alimentarios, caquexia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión, cardiopatía coronaria, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares y/o apnea del sueño, y enfermedades relacionadas con compuestos de oxígeno reactivos (defensa ROS), tales diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para la profilaxis y tratamiento de la obesidad, diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos como se ha expuesto antes, en particular diabetes mellitus y obesidad.

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

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

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

Como ya se ha expuesto antes, las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad intestinal inflamatoria, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

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

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir el cáncer, enfermedades víricas o neurodegenerativas.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la producción de una composición farmacéutica para inhibir la actividad, de la actividad de quinasa de MNK1 (MNK1 a o MNK1 b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) o variantes adicionales de las mismas, en particular para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, cáncer y sus consiguientes complicaciones y trastornos. Se prefiere la profilaxis y terapia de enfermedades metabólicas de metabolismo de hidratos de carbono y/o de lípidos.

Para el propósito de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz en general será de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, que se puede administrar en una o múltiples dosis.

Sin embargo, se apreciará que el nivel de dosis específico de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores tales como la edad, sexo, peso corporal, estado de salud general, dieta, respuesta individual del paciente que se va a tratar, tiempo de administración, gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la actividad de un compuesto particular aplicado, forma farmacéutica, modo de aplicación y medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará por experimentación rutinaria y depende de la experiencia y criterio del especialista clínico o médico habitual. En cualquier caso, el compuesto o composición se administrará en dosis y de una forma que permite que sea suministrada una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en la afección única del paciente.

El experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención y el agente terapéutico adicional se pueden formular en una sola forma farmacéutica, o se pueden presentar en formas farmacéuticas separadas y se pueden administrar de forma concomitante (es decir, al mismo tiempo) o secuencial.

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

Los compuestos, composiciones, incluyendo cualquier combinación con uno o más agentes terapéuticos

adicionales, de acuerdo con la invención, se pueden administrar por vía oral, transdérmica, inhalación, parenteral o sublingual. De los posibles procedimientos de administración, se prefiere la administración oral e intravenosa.

Composiciones farmacéuticas

Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de fórmula I, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, será evidente para los expertos en la materia, e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobres, preparaciones inyectables, inhalatorios y polvos, etc. Se prefieren las formulaciones orales, en particular las formas sólidas, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos está ventajosamente en el intervalo de 0,1 a 90% en peso, por ejemplo de 1 a 70% en peso de la composición en su conjunto.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula I, con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, vehículos disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas. Los excipientes, vehículos y/o diluyentes particulares que son adecuados para las preparaciones deseadas, serán familiares para el experto en la materia, basándose en su conocimiento de especialista. Las preferidas son las que son adecuadas para la formulación y procedimiento de administración particulares que se desean. Las preparaciones o formulaciones, de acuerdo con la invención, se pueden preparar usando procedimientos conocidos que con familiares para el experto en la materia, tales como por ejemplo mezclando o combinando al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes.

Terapia de combinación

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

Otras sustancias activas que son adecuadas para dichas combinaciones incluyen, por ejemplo, antidiabéticos tales como insulina, análogos de insulina de acción prolongada y corta, sulfonilurea, biguanidas, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2, inhibidores de 11β-HSD, activadores de glucoquinasa, activadores de AMPK, agonistas del receptor Glp-1, agonistas del receptor GIP, inhibidores de DGAT, agonistas de PPARgamma, agonistas de PPARdelta, y otros antidiabéticos derivados de tiazolidinadionas, agentes reductores de lípidos tales como estatinas, fibratos, resinas de intercambio iónico, derivados del ácido nicotínico, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes terapéuticos cardiovasculares tales como nitratos, antihipertensivos como β-bloqueantes, inhibidores de ACE, bloqueantes de canales de Ca, antagonistas del receptor de angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la agregación de trombocitos, o agentes antineoplásicos tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos o antimetabolitos, o agentes antiobesidad. Composiciones preferidas adicionales son composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona de un antagonista de histamina, un antagonista de bradiquinina, antagonista de serotonina, leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico un agente uricosúrico, agente quimioterapéutico, un agente antigota, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigensasa 2, un esteroide, un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de mTor, un inhibidor de tirosina quinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citoquinas.

Son más particularmente preferidos compuestos tales como insulina NPH humana, insulina lenta o ultralenta, insulina Lispro, insulina Aspart, insulina Glulisina, insulina detemir o insulina Glargina, metformina, fenformina, acarbosa, miglitol, voglibosa, pioglitazona, rosiglizatona, rivoglitazona, aleglitazar, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, exenatida, liraglutida, albiglutida, pramlintida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, certeolol, nadolol, carvedilol, nifedipin, nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem, enalaprilo, verapamilo, galopamilo, quinaprilo, captoprilo, lisinoprilo, benazeprilo, ramiprilo, peridoprilo, fosinoprilo, trandolaprilo, irbesatán, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, hidroclorotiazida, piretanid, clorotalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazid, triamtereno, dehidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofiban-HCl, dipiramidol, triclopidina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidilo, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramida, colestipol-HCl, xantinol nicotinat, inositol nicotinat, acipimox, nebivolol, nitrato de glicerol, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritilo, indapamida, cilazeprilo, urapidilo, eprosartán, nilvadipina,

metoprolol, doxazosina, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidilo, clonidina, alcaloides de la vinca y análogos tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podopfilotoxina, etopósido, tenipósido, agente aquilantes, nitroso ureas, análogos con pérdida de N, ciclofosfamida, estamustina, melfalán, ifosfamida, mitoxantrona, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, satraplatino, busulfán, treosulfán, procarbazina, dacarbazina, temozolomida, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, bendamustina, uramustina, TioTEPA, camptotecina, topotecán, irinotecán, rubitecán, etopósido, tenipósido, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, gemtuzumab, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, porfimer de sodio, verteporfina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, retinoides (alitretinoina, tretinoina), altretamina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegaspargasa), bexaroteno, bortezomib, denileuquina diftitox, estramustina, ixabepilona, masoprocol, mitotana, testolactona, tipifarnib, abetimus, deforolimus, everolimus, gusperimus, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, antimetabolitos tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones tales como adriamicina/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.

Otros compuestos particularmente preferidos son compuestos tales como clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato sódico, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, tolmetina, ketorolac, betametasona, budesonida, ácido cromoglicínico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramida, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flubriprofeno, fenoprofeno, oxaprozina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, nimesulida, metamizol, leflunamida, eforicoxib, lonazolac, misoprostol, paracetamol, aceclofenac, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propifenazon, codeína, oxapozina, dapson, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexibuprofeno, dexametasona, flunisolida, albuterol, salmeterol, terbutalina, teofilina, cafeína, naproxeno, sulfato de glucosamina, etanercept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxicloroquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, auranofina, oro, cloruro [^{224}Ra]radio, ácido tiaprofénico, dexketoprofeno (trometamol), cloprednol, aurotiomalato sódico, aurotioglucosa, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolon, diclofenac, efalizumab, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamicina/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas, penicilamina, una preparación de ácido hialurónico, arteparón, glucosamina, MTX, fragmentos solubles del receptor de TNF (tal como etanercept (Enbrel)) y anticuerpos contra TNF (tales como infliximab (Remicade), natalizumab (Tysabri) y adalimumab (Humira)).

EJEMPLOS

Observaciones preliminares:

Los compuestos descritos en lo sucesivo se han caracterizado por su masa característica después de ionización en un espectrómetro de masas, su valor de Rf en placa de cromatografía de capa fina y/o su tiempo de retención en un HPLC analítico.

Lista de abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BOC	terc-butoxi-carbonilo
°C	grados celsius
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
ESI-MS	espectrometría de masas por ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
FC	cromatografía ultrarrápida, se usa SiO_2 si no se dan más detalles
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
l	litro
MeOH	metanol
min	minuto
ml	mililitro
MS	espectro de masas
µW	reacción realizada en un microondas

n.d.	no determinado
NH4OH	disolución de NH_3 en agua
NMP	N-Metil-2-pirrolidinona
kg/cm^2 (psi)	kg por cm cuadrado (libras por pulgada cuadrada)
t.a.	temperatura ambiente (aproximadamente 20°C)
R_t	tiempo de retención
TF/TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XtalFluor-E	tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio

Procedimientos de HPLC

HPLC-A: Agilent 1200 con detector DA y MS, XBridge C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-B: Agilent 1200 con detector DA y MS, Sunfire C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-C: Waters Acquity con detector DA y MS y autoinyector CTC, BEH C18_2,1x30mm, 1,7 µm (Waters), 60ºC

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	98,0	2,0	1,5
1,2	0,0	100,0	1,5
1,4	0,0	100,0	1,5
1,45	98,0	2,0	1,5

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

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	97,0	3,0	4,0
0,15	97,0	3,0	3,0
2,15	0,0	100,0	3,0
2,2	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

HPLC-E: Agilent 1200 con detector DA y MS, StableBond C18_3,0x30mm, 1,8 µm (Agilent), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-F: Waters 1525 con detector DA y MS, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	97,0	3,0	4,0
0,15	97,0	3,0	3,0
2,15	0,0	100,0	3,0
2,2	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

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

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Metanol]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	4,0
0,05	95,0	5,0	3,0
2,05	0,0	100,0	3,0
2,1	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

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

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Metanol]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	2,2
0,3	95,0	5,0	2,2
1,5	0,0	100,0	2,2
1,55	0,0	100,0	2,9
1,65	0.0	100,0	2,9

HPLC-I: Agilent 1100 con DAD, autoinyector Waters y detector MS, SunFire C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm (Waters), 60ºC

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,5
1,5	0,0	100,0	2,5
1,8	0,0	100,0	2,5

HPLC-J: Agilent 1100 con DAD, autoinyector Gilson y detector MS, SunFire C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,5
1,5	0,0	100,0	2,5
1,8	0,0	100,0	2,5

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

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,7	0,1	99,9	1,5
0,8	0,1	99,9	1,5
0,81	95,0	5,0	1,5
1,1	95,0	5,0	1,5

HPLC-L: Waters Acquity con detector DA y MS, BEH C18_2,1x30mm, 1,7 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,8	0,1	99,9	1,5
0,9	0,1	99,9	1,5

HPLC-M: Agilent 1200 con detector DA y MS, XBridge C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-N: Waters Acquity con detector DA y MS y autoinyector CTC, XBridge C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60ºC

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-O: Agilent 1200 con detector DA y MS, Halo C18_2,1x30mm, 2,7 µm (Advanced Materials Technology), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	93,0	7,0	3,0
0,1	93,0	7,0	3,0
0,11	60,0	40,0	3,0
0,5	0,0	100,0	3,0

HPLC-P: Agilent 1100 con DAD, autoinyector CTC y detector MS Waters, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,5
1,5	0,0	100,0	2,5
1,8	0,0	100,0	2,5

HPLC-Q: Waters Acquity con 3100 MS, Sunfire C18_2,1x50mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,75	0,0	100,0	1,5
0,85	0,0	100,0	1,5

HPLC-R: Agilent 1100 con DAD, autoinyector y detector MS Waters, SunFire C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm (Waters), 50°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	4,0
1,2	0,0	100,0	4,0
1,8	0,0	100,0	4,0

HPLC-S: Waters 1525 con detector DA y MS, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	4,0
0,05	95,0	5,0	3,0
2,05	0,0	100,0	3,0
2,1	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

HPLC-T: Agilent 1100 con detector DA y MS, StableBond C18_4,6x30mm, 3,5µm (Agilent), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	4,0
0,15	95,0	5,0	4,0
1,7	0,0	100,0	4,0
2,25	0,0	100,0	4,0

HPLC-U: Agilent 1200 con detector DA y MS, XBridge C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	95,0	5,0	2,2
0,3	95,0	5,0	2,2
1,5	0,0	100,0	2,2
1,55	0,0	100,0	2,9
1,7	0,0	100,0	2,9

HPLC-V: Agilent 1100 con detector DA, XBridge C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O NH_4OH al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-W: XBridge BEH C18_2,1x30mm, 1,7 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	99	1	1,6
0,02	99	1	1,6
1,00	0	100	1,6
1,10	0	100	1,6

HPLC-X: Sunfire C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-Y: XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

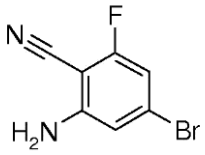
Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	60	40	4
0,15	60	40	3
2,15	0	100	3
2,20	0	100	4,5
2,40	0	100	4,5

HPLC-Z: Sunfire C18_3,0x30mm, 2,5 µm (Waters), 60°C

Tiempo [min]	% Sol [H_2O TFA al 0,1%]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]
0,0	99,0	1,0	2,0
0,9	0,0	100,0	2,0
1,1	0,0	100,0	2,0

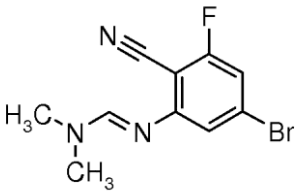
Preparación de compuestos intermedios:

Compuesto intermedio I.1: 2-amino-4-bromo-6-fluoro-benzonitrilo



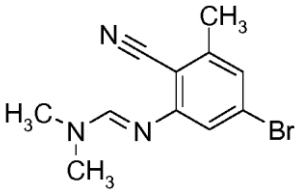
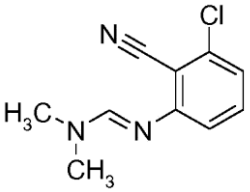
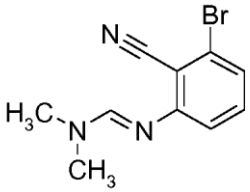
5,0 g (22,9 mmol) de 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo en 200 ml de una disolución de NH_3 en etanol se calientan en un recipiente de presión a 90°C durante 20 h. Después de enfriar a t.a. el disolvente se evapora y el residuo se recoge en agua/DCM. Rendimiento: 4,9 g (99%), ESI-MS: m/z = 213/215 $(M-H)^-$, R_t (HPLC): 1,72 min (HPLC-S)

Compuesto intermedio II.1: N'-(5-bromo-2-ciano-3-fluoro-fenil)-N,N-dimetil-formamidina

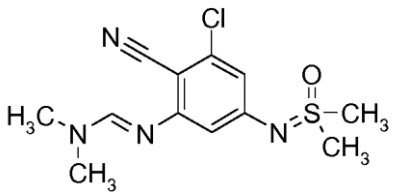


17,0 g (79,1 mmol) de 2-amino-4-bromo-6-fluoro-benzonitrilo en 140 ml de acetal dimetílico de la N,N-dimetilformamida se calientan a 120°C durante 2 h. Después de enfriar a t.a. el disolvente se evapora y el residuo se recoge en éter dietílico, se filtra y se seca. Rendimiento: 20,5 g (96%), ESI-MS: m/z = 270/272 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,83 min (HPLC-H)

Los siguientes compuestos intermedios se preparan de una forma similar al compuesto intermedio II.1 a partir de las correspondientes anilinas que están disponibles en el mercado o se pueden obtener de acuerdo con (a) US3987192 y (b) *J. Med. Chem*. 1981, 24 (6), 742.

Nombre	Estructura	Material de partida	ESI-MS m/z $M+H^+$	R_t (HPLC)
II.2		2-amino-4-bromo-6-metil-benzonitrilo[(a)]	266/268	0,57 min (HPLC-A)
II.3		2-amino-6-cloro-benzonitrilo[(b)]	208	0,47 min (HPLC-A)
II.4		2-amino-6-bromobenzonitrilo[(b)]	252/254	0,53 min (HPLC-A)

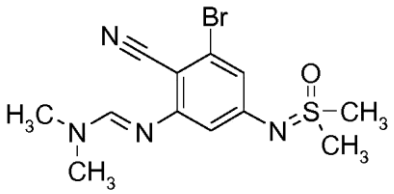
Compuesto intermedio II.5: N'-[3-cloro-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



0,2 g (0,96 mmol) del compuesto intermedio II.3, 0,2 g (0,67 mmol) bis(pinacolato)diborano, 26 mg (0,01 mmol) 4,4'-di-tertbutil-[2,2']bipiridinilo y 40 mg (0,06 mmol) de dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) se calientan en heptano a temperatura de reflujo durante 2 días. Después de enfriar a t.a. el disolvente se evapora y el residuo se recoge en agua/EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca y se evapora dando el producto bruto que corresponde al derivado de ácido borónico que se disuelve en MeOH. Se añaden 0,1 g (0,75 mmol) de dimetilsulfoximina (V.1) y 14 mg (0,08 mmol) de acetato de cobre(II) y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche. Después de añadir MeOH y disolución acuosa concentrada de NH_3 el disolvente se evapora y el residuo se purifica por FC.

Rendimiento: 0,1 g (58%), ESI-MS: m/z = 299 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,68 min (HPLC-M)

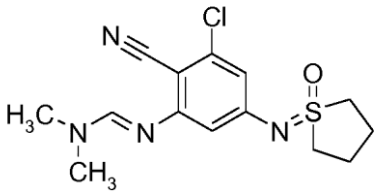
Compuesto intermedio II.6: N'-[3-bromo-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]fenil-N,N-dimetil-formamidina



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio II.5 a partir de los compuestos intermedios II.4 y V.1.

ESI-MS: m/z = 343/345 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,66 min (HPLC-E)

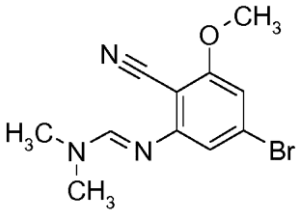
Compuesto intermedio II.7: N'-[3-cloro-2-ciano-5-[(1-oxotiolan-1-iliden)amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio II.5 a partir de los compuestos intermedios II.3 y V.5.

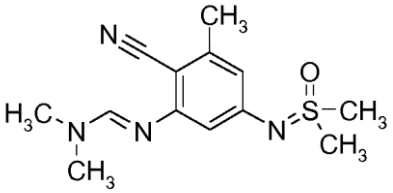
ESI-MS: m/z = 325/327 (M+H)+, R_t (HPLC): 0,75 min (HPLC-M)

Compuesto intermedio II.8: N'-(5-bromo-2-ciano-3-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-formamidina



3,0 g (11,1 mmol) del compuesto intermedio II.1, 17,4 g de MeOH (555,4 mmol), 4,3 g (13,3 mmol) de Cs_2CO_3 en 50 ml de dioxano se calientan en un recipiente de presión durante 5 h a temperatura de reflujo. Después de enfriar a t.a. el disolvente se evapora y el residuo se purifica por FC. Rendimiento: 2,4 g (75%), ESI-MS: m/z = 282/284 $(M+H)^+$, R^t (HPLC): 0,97 min (HPLC-D)

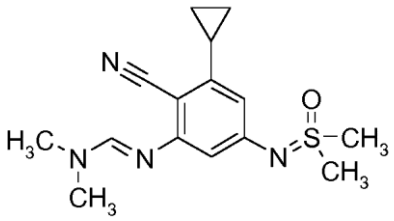
Compuesto intermedio II.9: N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]-3-metil-fenil]-N,N-dimetil-formamidina



A 0,5 g (1,9 mmol) del compuesto intermedio II.2 en 20 ml de dioxano, se añaden 0,2 g (2,3 mmol) de dimetilsulfoximina (V.1), 0,1 g (0,4 mmol) de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 0,1 g (0,14 mmol) de Pd_2dba_3 y 0,3 g (2,7 mmol) de terc-butóxido sódico y la mezcla se calienta a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua, se acidifica con ácido cítrico y se extrae con EtOAc, después se hace básica y se extrae DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan.

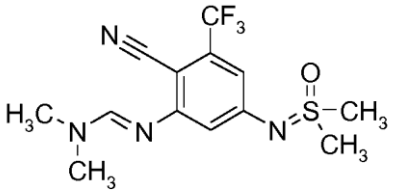
Rendimiento: 0,4 g (83%), ESI-MS: m/z = 279 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,59 min (HPLC-H)

Compuesto intermedio II.10: N'-[2-ciano-3-ciclopropil-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



A 100 mg (0,29 mmol) del compuesto intermedio II.6 en 20 ml de dioxano, se añaden 25 mg (0,29 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0,1 g (0,4 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paladio(II), 121 mg (2,7 mmol) de carbonato potásico y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a t.a., se diluye con MeOH y se evapora. El residuo se purifica por HPLC. Rendimiento: 70 mg (79%), ESI-MS: m/z = 305 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,68 min (HPLC-E)

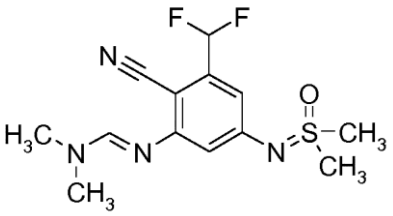
Compuesto intermedio II.11: N'-[2-ciano-5-[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio II.5 a partir de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo y el compuesto intermedio V.1.

ESI-MS: m/z = 242 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,71 min (HPLC-E)

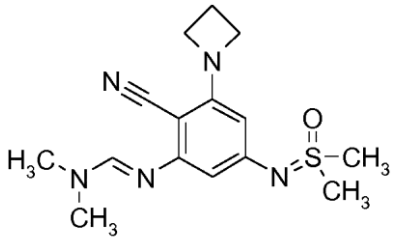
Compuesto intermedio II.12: N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfanilidenlamino]-3-(difluorometil)fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio II.5 a partir de 2-amino-6-(difluorometil)benzonitrilo y el compuesto intermedio V.1.

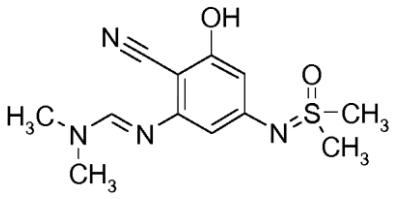
ESI-MS: m/z = 315 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,64 min (HPLC-E)

Compuesto intermedio II.13: N'-[3-(azetidin-1-il)-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



A 100 mg (0,29 mmol) del compuesto intermedio II.6 en 2 ml de dioxano, se añaden 33 mg (0,58 mmol) de azetidina, 34 mg (0,06 mmol) de Xantphos, 27 mg (0,03 mmol) de Pd_2dba_3, 124 mg (0,44 mmol) de Cs_2CO_3 y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfría a t.a. y se evapora. El residuo se purifica por HPLC. Rendimiento: 90 mg (71%), ESI-MS: m/z = 320 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,66 min (HPLC-E)

Compuesto intermedio II.14: N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]-3-hidroxifenil]-N,N-dimetil-formamidina



Etapa 1: 5,0 g (18,5 mmol) del compuesto intermedio II.1, 3,4 g de (2,4-dimetoxifenil)metanol (20,4 mmol), 7,2 g (22,2 mmol) de Cs_2CO_3 en 80 ml de dioxano se calientan a temperatura de reflujo durante 2 días. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se diluye con agua y el precipitado se separa por filtración.

Rendimiento: 7,0 g (90%), ESI-MS: m/z = 418/420 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,93 min (HPLC-E)

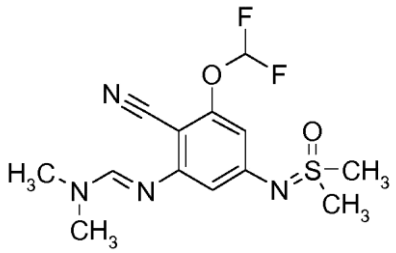
Etapa 2: A 7,0 g (16,8 mmol) del compuesto intermedio II.14 de la etapa 1 en dioxano, se añaden 1,6 g (16,8 mmol) de dimetilsulfoximina (V.1), 1,0 g (3,3 mmol) de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 1,2 g (1,3 mmol) Pd_2dba_3 y 2,3 g (24,1 mmol) de terc-butóxido sódico y la mezcla se calienta a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y evaporan.

Rendimiento: 7,0 g (97%), ESI-MS: m/z = 431 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,82 min (HPLC-E)

Etapa 3: A 1,5 g (3,5 mmol) del compuesto intermedio II.14 de la etapa 2 en DCM, se añaden 1,5 ml de TFA y la mezcla se agita a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se tritura con DCM y MeOH, se filtra y se seca.

Rendimiento: 0,97 g (71%), ESI-MS: m/z = 281 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,25 min (HPLC-E)

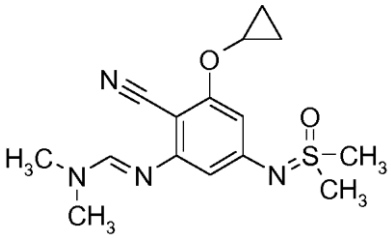
Compuesto intermedio II.15: N'-[2-ciano-3-difluorometoxi)-5-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



A 500 mg (1,3 mmol) del compuesto intermedio II.14 en una mezcla de acetonitrilo/agua 1:1, se añaden 1,4 g (25,4 mmol) de KOH y la mezcla de reacción se enfría a -78°C. Se añaden 0,5 ml de éster dietílico del ácido (bromo-difluoro-metil)-fosfónico (2,5 mmol) a la mezcla congelada. La mezcla de reacción se calienta lentamente a t.a. y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado se separa por filtración y el filtrado se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan y se secan y evaporan.

Rendimiento: 54 mg (13%), ESI-MS: m/z = 331 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,67 min (HPLC-E)

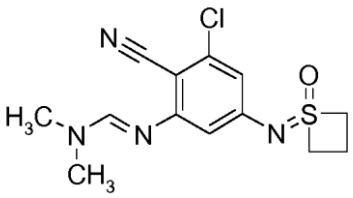
Compuesto intermedio II.16: N'-[2-ciano-3-ciclopropoxi)-5-[[dimetil(oxo-λ^6-sulfaniliden]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Una mezcla de 100 mg (0,25 mmol) del compuesto intermedio II.14*TFA, 0,3 g (2,5 mmol) de bromuro de ciclopropilo, 0,3 g (1,01 mmol) de Cs_2CO_3, 13 mg de KI (0,08 mmol), 16 mg (0,13 mmol) de diisopropil-etil-amina y dimetilacetamida se calienta a 150°C y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y evaporan.

Rendimiento: 82 mg (100%), ESI-MS: m/z = 321 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,69 min (HPLC-E)

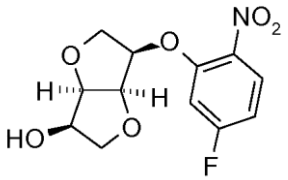
Compuesto intermedio II.17: N'-[3-cloro-2-ciano-5-[(1-oxotietan-1-iliden)amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio II.5 a partir de los compuestos intermedios II.3 y V.3.

ESI-MS: m/z = 311/313 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,73 min (HPLC-M)

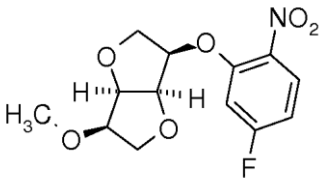
Compuesto intermedio III.1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



2,2 ml (20,0 mmol) de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y 2,9 g (20,0 mmol) de 1,4:3,6-dianhidro-D-manitol en 70 ml de THF se enfrían a -5°C. Se añaden gota a gota 20 ml (20,0 mml) de LiHMDS 1 M en THF y la mezcla de reacción se deja calentar a t.a. y se agita durante la noche. Se añade HCl 1 M y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se mezclan y se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC.

Rendimiento: 2,7 g (47%), ESI-MS: m/z = 286 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,80 min (HPLC-H)

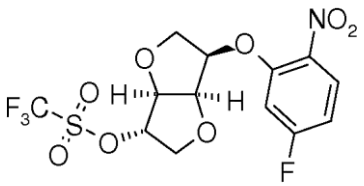
Compuesto intermedio III.2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-3-metoxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano



A 0,9 g (3,0 mmol) de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (III-1), 0,1 g (0,3 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio y 1,3 ml (7,8 mmol) de una disolución acuosa de NaOH 6 mol/l en 15 ml de DCM, se añaden gota a gota 0,3 ml (3,6 mmol) de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita a t.a. durante 24 h. Se añaden 1,3 ml (7,8 mmol) adicionales de una disolución de NaOH 6 mol/l y 0,3 ml (3,6 mml) de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se purifica por FC.

Rendimiento: 0,8 g (85%), ESI-MS: m/z = 300 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,90 min (HPLC-H)

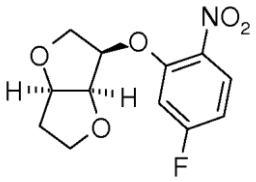
Compuesto intermedio III.3: trifluorometanosulfonato de [(3R,3aR,6S,6aS,-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-ilo]



2,9 g (5,0 mmol) de (3S,3aR,6R,6aR)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (preparado como se describe para III.1 a partir de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno y 1,4:3,6-dianhidro-D-sorbitol) y 1,2 g (15,0 mmol) de piridina en DCM se enfrían a 0°C. Se añaden gota a gota 2,0 ml (12,0 mml) de anhídrido trifluorometanosulfónico y después de 1 h la mezcla de reacción se deja calentar a t.a. y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se lava con agua, ácido cítrico al 10%, agua, se seca y se evapora.

Rendimiento: 4,0 g (96%), ESI-MS: m/z = 418 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,95 min (HPLC-A)

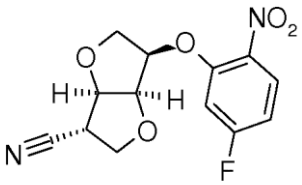
Compuesto intermedio III.4: (3aR,6R,6aS)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano



A 4,0 g (9,6 mmol) de trifluorometanosulfonato de [(3R,3aR,6S,6aS)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-ilo] (compuesto intermedio III.3) en acetonitrilo, se añaden 1,1 g (28,8 mmol) de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 10 días. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en agua helada, se acidifica con cuidado con HCl acuoso 4 mol/l y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se mezclan, se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC.

Rendimiento: 1,6 g (62%), ESI-MS: m/z = 270 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,75 min (HPLC-A)

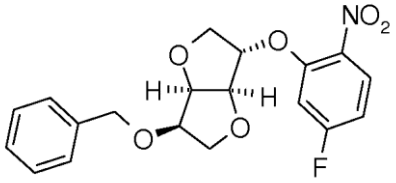
Compuesto intermedio III.5: (3S,3aR,6R,6aS)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-carbonitrilo



0,4 g (1,0 mmol) de trifluorometanosulfonato de [(3R,3aR,6R,6aS)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-ilo] (preparado como se describe para III.3 a partir de III.1), 0,1 g (1,5 mmol) de cianuro potásico y 0,3 g (1,0 mmol) de 18-corona-6 en THF se agitan a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se evapora. El residuo se recoge en EtOAc se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se purifica por FC. Rendimiento: 0,2 g (78%), ESI-MS: m/z = 295 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,76 min (HPLC-A)

Compuesto intermedio III.6: (3R,3aR,6S,6aR)-3-benciloxi-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-

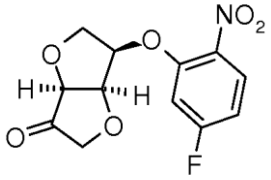
b]furano



A 6,0 g (25,2 mmol) de (3R,3aR,6R,6aR)-6-benciloxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol, 3,3 g (21 mmol) de 5-fluoro-2-nitro-fenol y 8,3 g (31,5 mmol) de trifenilfosfina en 150 ml de THF, se añaden gota a gota 7,3 g (31,5 mmol) de azodicarboxilato de di-terc-butilo en 30 ml de THF y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica por FC.

Rendimiento: 6,0 g (76%), ESI-MS: m/z = 376 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,95 min (HPLC-A)

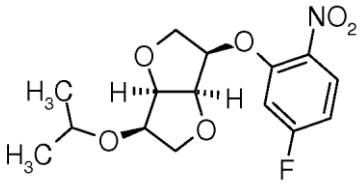
Compuesto intermedio III.7: (3R,3aR,6aS)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,6a-tetrahidrofuro[3,2-b]furan-6-ona



A 1,4 g (5,0 mmol) de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (III.1), 2,5 g de tamices moleculares de 4 Å en DCM, se añaden 1,2 g (10,0 mmol) de N-óxido de N-metil-morfolina y después de 5 min, se añaden 0,1 g (0,25 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 30 min y se purifica por FC.

Rendimiento: 0,9 g (64%), ESI-MS: m/z = 282 $(M-H)^-$, R_t (HPLC): 0,55 min (HPLC-M)

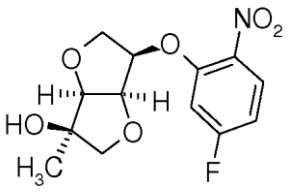
Compuesto intermedio III.8: (3R,3aR,6R,6aR)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-6-isopropoxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2- b]furano



A 0,9 g (3,2 mmol) de (3R,3aR,6aS)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,6a-tetrahidrofuro[3,2-b]furan-6-ona (III.7) y 0,1 g (0,32 mmol) de $FeCl_3$ en acetonitrilo, se añaden 1,3 g (9,7 mmol) de isopropoxitrimetilsilano y 1,3 g (9,7 mmol) de trietilsilano y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante 5 h. Se añade $FeCl_3$ adicional y la mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se inactiva por adición de disolución tampón a pH 7 y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC.

Rendimiento: 0,6 g (62%), ESI-MS: m/z = 328 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,82 min (HPLC-M)

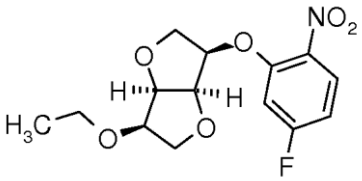
Compuesto intermedio III.9: (3R,3aR,6R,6aS)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-6-metil-3,3a,5,6a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]furan-6- ol



1,6 g (5,7 mmol) de (3R,3aR,6aS)-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,6a-tetrahidrofuro[3,2-b]furan-6-ona (III.7) en THF se enfrían a -70°C. Se añaden gota a gota 3,5 ml (5,7 mmol) de metil-litio 1,6 mol/l en éter dietílico y la mezcla de reacción se deja que alcance la t.a. y se agita durante 2,5 h. Se añaden disolución acuosa de NH_4Cl y éter dietílico y se separa la capa orgánica, se seca y se evapora. El residuo se purifica por FC (Al_2O_3).

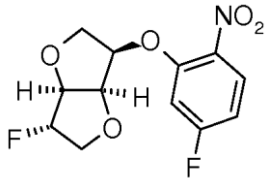
Rendimiento: 0,5 g (32%), ESI-MS: m/z = 300 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,68 min (HPLC-M)

Compuesto intermedio III.10: (3R,3aR,6R,6aR)-3-etoxi-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano



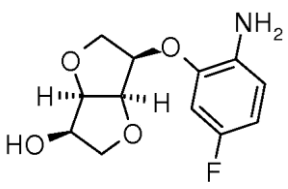
A 1,1 g (3,8 mmol) de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (III.1), se añaden 0,88 g (5,6 mmol) de yoduro de etilo en DMF, 0,2 g (4,1 mmol) de NaH (55% en aceite mineral) y la temperatura se mantiene por debajo de 35°C. La mezcla se agita a t.a. durante 1 h. Se añaden agua y EtOAc y las capas orgánicas se separan, se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC. Rendimiento: 0,5 g (40%), ESI-MS: m/z = 314 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,77 min (HPLC-M)

Compuesto intermedio III.11.: (3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-3-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano



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

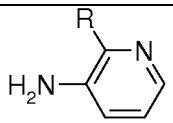
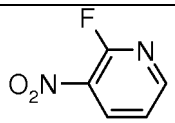
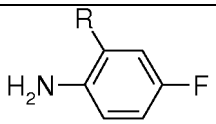
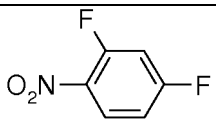
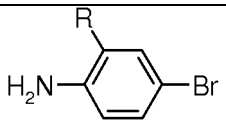
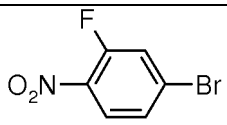
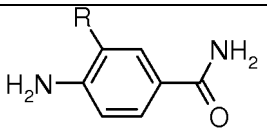
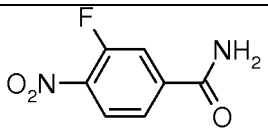
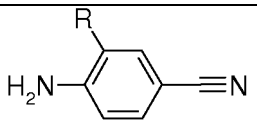
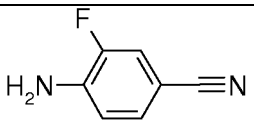
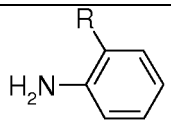
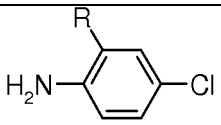
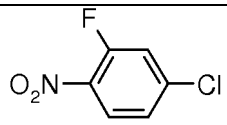
Compuesto intermedio IV.1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



Se añaden 0,3 g de Pd/C al 10% a 2,6 g (9,1 mmol) del compuesto III.1 en 70 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 5 h en atmósfera de nitrógeno (3,5 kg/cm^2 (50 psi)). El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora.

Rendimiento: 2,3 g (99%), ESI-MS: m/z = 256 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,34 min (HPLC-H)

Los siguientes compuestos intermedios se preparan en dos etapas de una forma similar al compuesto intermedio IV.1 a partir de los correspondientes materiales de partida:

	Estructura	Material de partida
IV.A		
IV.B		
IV.C		
IV.D		
IV.E		
IV.F		-
IV.G		

y alcoholes que están disponibles en el mercado o se pueden obtener de acuerdo con (a) *Liebigs Ann*. 1970, Vol. 736, 75, (b) *J. Am. Chem. Soc*. 1998, Vol. 120(23), 5713, (c) *J. Med. Chem*. 2005, Vol. 48(6), 1813, (d) *J. Med. Chem.* 1996, Vol. 39(17), 3278.

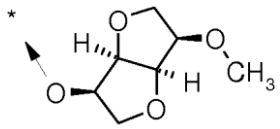
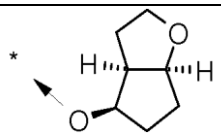
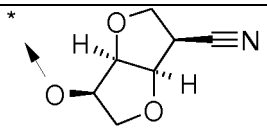
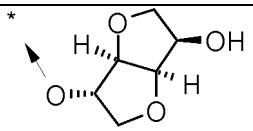
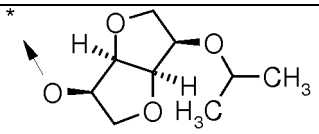
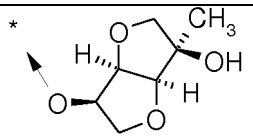
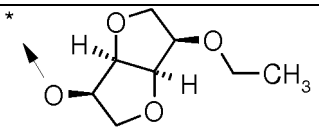
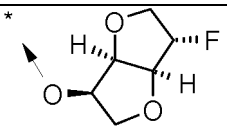
Nombre	Estructura	R	Alcohol	ESI-MS m/z M+H+	R_t (HPLC)
IV.2	**IV.A**		1,4-dioxepan-6-ol[(a)]	434	1,15 min (HPLC-E)
IV.3	**IV.A**		4-metoxi-ciclohexanol*	223	
IV.4	**IV.A**		éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico	308	
IV.5	**IV.A**		(3R)-3-hidroxipiperidine-1-carboxilato de terc-butilo	294	1,17 min (HPLC-U)
IV.6	**IV.A**		1,4:3,6-Dianhidro-D-manitol	239	0,28 min (HPLC-H)
IV.7	**IV.B**		ciclopentanol	196	
IV.8	**IV.B**		(3R)-3-hidroxipirrolidine-1-carboxilato de terc-butilo	297	
IV.9	**IV.B**		1,4-dioxepan-6-ol[(a)]	228	0,73 min (HPLC-T)
IV.10	**IV.B**		1-metilciclohexano-1,4-diol[(b)]*	240	

Nombre	Estructura	R	Alcohol	ESI-MS m/z M+H+	R_t (HPLC)
IV.11	IV.B		rac-(3aR,4S,6aS)-2,3,3a,4,5,6a-hexahidrofuro[2,3-b]furan-4-ol(©)	240	0,61 min (HPLC-H)
IV.12	IV.B		1,4:3,6-Dianhidro-D-sorbitol	256	0,31 min (HPLC-H)
IV.13	IV.B		1,4:3,6-Dianhidro-D-iditol	256	0,79 min (HPLC-U)
IV.14	IV.C		tetrahidropiran-4-ol	272	
IV.15	IV.D		ciclopentanol		
IV.16	IV.D		tetrahidropiran-4-ol	237	
IV.17	IV.E		trans-ciclohexano-1,4-diol	233	0,76 min (HPLC-E)
IV.18	IV.G		1,4:3,6-Dianhidro-D-mannitol	272/274	0,51 min (HPLC-B)
IV.19	IV.B		1,3-dioxan-5-ol	214	
IV.20	IV.B		1-metilciclopropanol	182	0,72 min (HPLC-E)

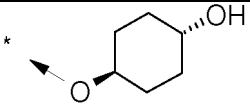
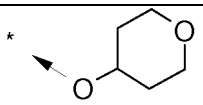
Nombre	Estructura	R	Alcohol	ESI-MS m/z M+H+	R_t (HPLC)
IV.21	**IV.B**		1-metilciclobutanol	196	0,79 min (HPLC-E)
IV.22	**IV.B**		1-(trifluorometil)-ciclobutanol	250	0,95 min (HPLC-E)
IV.23	**IV.B**		3-metiloxetan-3-ol	198	0,59 min (HPLC-E)
IV.24	**IV.B**		3-metiltetrahidrofuran-3-ol	212	0,66 min (HPLC-E)
IV.25	**IV.B**		2,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-b]furan-3-ol[d]	240	0,66 min (HPLC-A)
IV.26	**IV.B**		3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-3-ol[d]	238	0,60 min (HPLC-B)
IV.27	**IV.B**		3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-4-ol[d]	238	0,58 min (HPLC-B)
IV.28	**IV.B**		1,2-dimetilciclopropanol	196	0,80 min (HPLC-E)
IV.29	**IV.B**		(1*R*,2*R*)-2-benziloxiciclobutanol	198	0,59 min (HPLC-E)

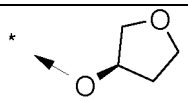
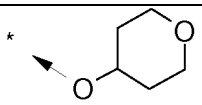
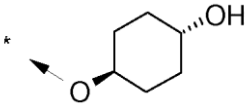
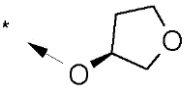
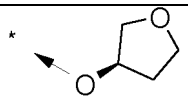
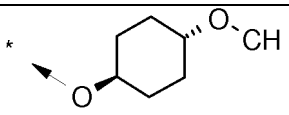
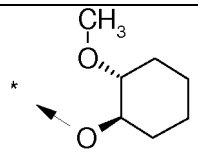
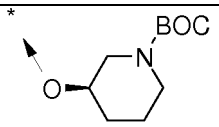
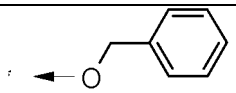
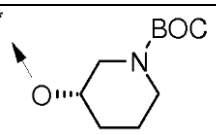
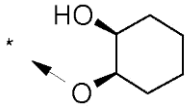
Nombre	Estructura	R	Alcohol	ESI-MS m/z M+H+	R_t (HPLC)
IV.30	**IV.B**		3-benciloxi-2,2-dimetil-ciclobutanol	226	0,69 min (HPLC-E)
IV.31	**IV.B**		(1*R*,2*R*)-2-metoxiciclopentanol	226	0,76 min (HPLC-E)
IV.32	**IV.B**		oxetan-3-ol	184	
*La síntesis se lleva a cabo en la mezcla cis/trans y el isómero deseado se aísla por HPLC					

Los siguientes compuestos intermedios se preparan de una forma similar al compuesto intermedio VI.1 por reducción de los correspondientes materiales de partida:

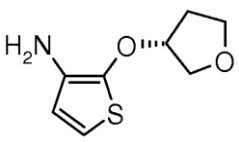
Nombre	Estructura	Material de partida	R	ESI-MS m/z $M+H^+$	R_t (HPLC)
IV.35	**IV.B**	**III.2**		270	0,59 min (HPLC-H)
IV.36	**IV.B**	**III.4**		240	0,63 min (HPLC-M)
IV.37	**IV.B**	**III.5**		265	0,47 min (HPLC-A)
IV.38	**IV.B**	**III.6**		256	0,57 min (HPLC-M)
IV.39	**IV.B**	**III.8**		298	0,74 min (HPLC-M)
IV.40	**IV.B**	**III.9**		270	0,61 min (HPLC-M)
IV.41	**IV.B**	**III.10**		284	0,68 min (HPLC-M)
IV.42	**IV.B**	**III.11**		258	0,49 min (HPLC-A)

Los siguientes compuestos intermedios se preparan de acuerdo con las referencias dadas:

Nombre	Estructura	R	Referencia
IV.50	**IV.A**		WO 2011/104334
IV.51	**IV.A**		WO 2010/23181

Nombre	Estructura	R	Referencia
IV.52	**IV.A**		WO 2011/104337
IV.53	**IV.F**		WO 2006/136402
IV.54	**IV.B**		WO 2011/104334
IV.55	**IV.B**		WO 2011/104337
IV.56	**IV.B**		WO 2011/104337
IV.57	**IV.B**		WO 2011/104334
IV.58	**IV.B**		WO 2011/104334
IV.59	**IV.B**		WO 2011/104338
IV.60	**IV.B**		US 5.750.471
IV.61	**IV.A**		WO 2011/104337
IV.62	**IV.B**		WO 2011/104334

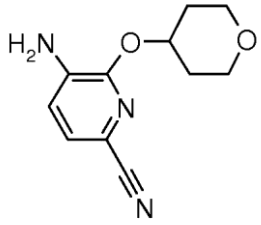
Compuesto intermedio IV.80: 2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxitiofen-3-amina



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio IV.1 a partir de (3R)-tetrahidrofuran-3-ol y 2-cloro-3-nitro-tiofeno

ESI-MS: m/z = 186 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,90 min (HPLC-D)

Compuesto intermedio IV.81: 2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxitiofen-3-amina



Etapa 1:

Una mezcla de THF y 2,4 g de NaH (55% en aceite mineral, 55 mmol) se enfría a 0°C, se añaden lentamente 5,2 ml de tetrahidro-piran-4-ol (55 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden lentamente 10,0 g (52 mmol) de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina en THF y la mezcla se agita a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua. La fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, se seca y se evapora. El residuo se purifica por FC, dando lugar a 7,8 g (58%) de 6-cloro-3-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina.

Etapa 2:

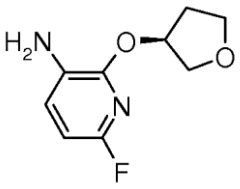
Una mezcla de 1,2 g (4,6 mmol) de 6-cloro-3-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina, 550 mg (4,7 mmol) de cianuro de zinc, 260 mg (0,47 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, 215 mg (0,24 mmol) de Pd_2dba_3 en DMF se agitan a 120°C durante 5 h y a 100°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con disolución acuosa de K_2CO_3 al 10%, agua y salmuera, se seca y se evapora. El residuo se purifica por FC, dando lugar a 840 mg (73%) de 5-nitro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina-2-carbonitrilo.

Etapa 3:

Una mezcla de 840 mg (3,4 mmol) de 5-nitro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina-2-carbonitrilo, 3,2 g (16,9 mmol) de $SnCl_2$ y EtOAc se calientan a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con disolución acuosa de K_2CO_3 al 10%. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se mezclan y se lavan con disolución acuosa de K_2CO_3 al 10%, agua y salmuera, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC.

Rendimiento: 420 mg (57%), ESI-MS: m/z = 220 $(M+H)^+$

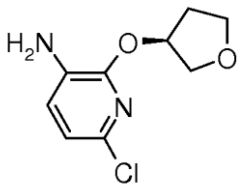
Compuesto intermedio IV.82:



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio IV.1 a partir de (3S)-tetrahidrofuran-3-ol y 2,6-difluoro-3-nitropiridina

ESI-MS: m/z = 199 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,65 min (HPLC-E)

Compuesto intermedio IV.83:



Etapa 1:

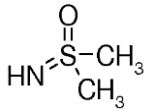
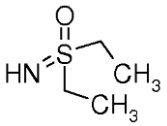
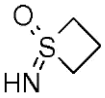
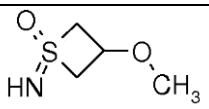
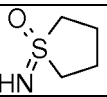
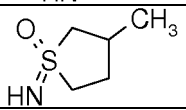
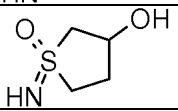
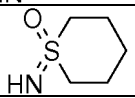
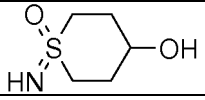
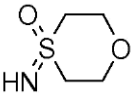
Una mezcla de THF y 320 mg (3,6 mmol) de (3S)-tetrahidrofuran-3-ol se enfría a 0°C y se añaden 145 mg (3,6 mmol) de NaOH y la mezcla se agita durante 1 h. Se añaden lentamente 700 mg (3,6 mmol) de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina y la mezcla se agita a t.a. durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra y se evapora. El residuo se purifica por FC, dando lugar a 600 mg (68%) de 6-cloro-3-nitro-2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-piridina.

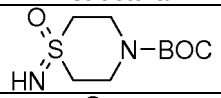
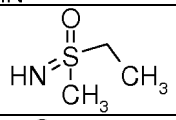
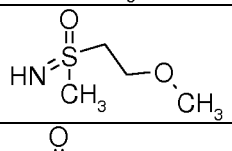
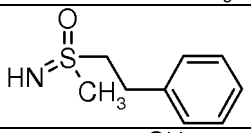
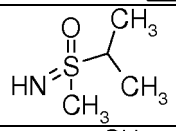
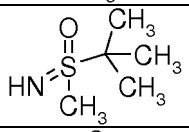
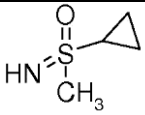
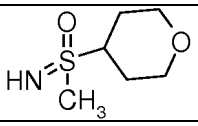
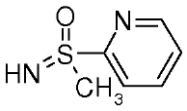
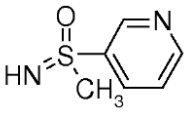
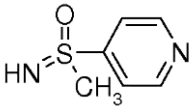
Etapa 2:

Una mezcla de 600 mg (2,5 mmol) de 6-cloro-3-nitro-2-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-piridina, 1,6 g (7,3 mmol) de $SnCl_2$ y EtOH se agita a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC.

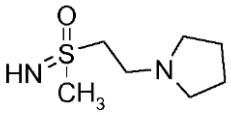
Rendimiento: 500 mg (95%), ESI-MS: m/z = 215 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,83 min (HPLC-E)

Los siguientes compuestos intermedios se preparan de acuerdo con las referencias dadas:

Nombre	Estructura	Referencia
V.1		WO 2008/141843
V.2		WO 2008/141843
V.3		Adaptación de WO 2008/141843
V.4		Adaptación de Org. Lett., 2004 ,6(8), 1305 - 1307
V.5		WO 2008/141843
V.6		Adaptación de Org. Lett., 2004 ,6(8), 1305 - 1307
V.7		Adaptación de Org. Lett., 2004 ,6(8), 1305 - 1307
V.8		US 2005/228027
V.9		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.10		WO 2008/141843

Nombre	Estructura	Referencia
V.11		Adaptación de WO2011/29537
V.12		WO 2008/141843
V.13		Adaptación de THL, 1993, 34(1), 133 - 136
V.14		Adaptación de J. Org. Chem., 1974 , vol. 39, 2458 - 2459
V.15		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.16		Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.17		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.18		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.19		Org. Lett., 2007, Vol. 9, # 19 3809 - 3811
V.20		Adaptación de WO 2008/141843
V.21		Adaptación de WO 2008/141843

Compuesto intermedio V.50:



Etapa 1:

Una mezcla de 0,5 g (2,2 mmol) de *S,S*-dimetil-N-[(fenilmetoxi)-carbonil]sulfoximina (*J. Org. Chem*., 2005, 70 (23), 9599) y THF se enfría a -78°C y se añaden gota a gota 2,3 ml (2,3 mmol) de LiHMDS 1 M en THF y la mezcla se agita durante 20 minutos. Se añaden 0,2 g (2,3 mmol) de formiato de etilo en THF y la mezcla se agita a -78°C durante 50 minutos, se calienta a t.a. y se agita durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se diluye con agua y EtOAc, la fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se mezclan y se lavan con agua y salmuera, se secan y se evaporan. A una mezcla del residuo, 0,1 g (1,6 mmol) de pirrolidina y THF se añaden 0,1 g de ácido acético y 0,4 g (2,0 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se evapora y se purifica por HPLC dando lugar al N-[metil-oxo-(2-pirrolidin-1-iletil)-λ^6-

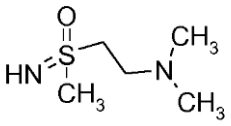
sulfaniliden]carbamato de bencilo.

Etapa 2:

Una mezcla de 0,1 g (0,193 mmol) de N-[metil-oxo-(2-pirrolidin-1-iletil)-λ^6-sulfaniliden]carbamato de bencilo y 1,5 ml de HBr en agua al 48% se agita a t.a. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluye con éter y la fase acuosa se evapora. Se añade DCM al residuo y la disolución se neutraliza con NaOH 1 M. La fase acuosa se separa y se evapora dando lugar a una mezcla de imino-metil-oxo-(2-pirrolidin-1-iletil)-λ^6-sulfano y NaBr.

ESI-MS: m/z = 177 (M+H)+, R_t (HPLC): 0,07 min (HPLC-W)

Compuesto intermedio V.51:



Etapa 1:

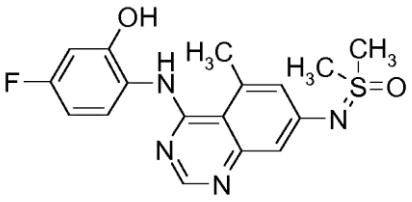
Una mezcla de 0,3 g (1,32 mmol) de *S,S*-dimetil-N-[(fenilmetoxi)-carbonil]sulfoximina (*J. Org. Chem*., 2005, 70 (23), 9599) y THF se enfría a -78°C y se añaden gota a gota 1,3 ml (2,1 mmol) de n-BuLi en hexano y la mezcla se agita 1 h y se calienta a -10°C y se añade a una mezcla de 0,3 g (1,6 mmol) de yoduro de dimetil-metilen-amonio (sal de Eschenmoser) y THF. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos, se calienta a t.a. y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se evapora y se purifica por HPLC dando lugar a la sal de TFA del N-(2-dimetilaminoetil-metil-oxo-λ^6-sulfaniliden)carbamato de bencilo.

Etapa 2:

Una mezcla de 0,1 g (0,201 mmol) de sal de TFA del N-(2-dimetilaminoetil-metil-oxo-λ^6-sulfaniliden)carbamato de bencilo y HBr en ácido acético al 30% se agita a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluye con éter y se evapora. El residuo se coevapora dos veces con tolueno dando lugar a la sal de HBr de la N,N-dimetil-2-(metilsulfonimidoil)etanamina.

ESI-MS: m/z = 151 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,07 min (HPLC-W)

Compuesto intermedio VI.1: 2-[[7-[[dimetil(oxo-λ^6-sulfaniliden]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenol



6,7 g (25 mmol) del compuesto II.2 y 5,7 g (26 mmol) del compuesto IV.60 se disuelven en ácido acético y se calientan a 100°C durante 1 h. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se diluye con agua y el precipitado se separa por filtración y se lava con agua. El producto bruto se trata con 80 ml de etanol, se filtra y se seca dando la N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-metil-quinazolin-4-amina.

Rendimiento: 7,1 g (65%), ESI-MS: m/z = 438 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 1,12 min (HPLC-M)

3,1 g (7 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-metil-quinazolin-4-amina, 0,8 g (8,8 mmol) de dimetilsulfoximina (V.1), 0,4 g (1,4 mmol) de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 0,5 g (0,5 mmol) de Pd_2dba_3 y 1,0 g (10,2 mmol) de terc-butóxido sódico en dioxano se calientan a 80°C durante 4,5 h. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se filtra, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. El residuo se purifica por FC dando lugar a la N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]-5-metil-quinazolin-4-amina.

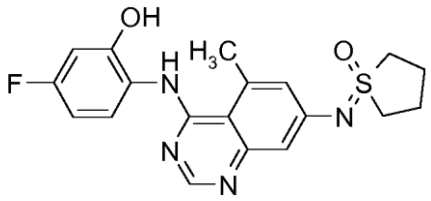
Rendimiento: 2,8 g (88%), ESI-MS: m/z = 451 $(M+H)^+$

3,5 g (7,8 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]-5-metil-quinazolin-4-amina en DCM se enfrían a 0°C, se añaden gota a gota 0,9 ml (9,3 mmol) de tribromuro de boro y la mezcla de reacción se

agita durante 15 min. Se añade agua con cuidado y la capa acuosa se separa y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se lavan con agua, se secan y se evaporan, El residuo se trata con isopropanol, se filtra y se seca.

Rendimiento: 2,5 g (89%), ESI-MS: m/z = 361 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 1,12 min (HPLC-T)

Compuesto intermedio VI.2: 2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ^6sulfaniliden]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenol



Se preparó de una forma similar al compuesto intermedio VI.1 usando los compuestos II.2, IV.60 y V.5.

ESI-MS: m/z = 387 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,56 min (HPLC-M)

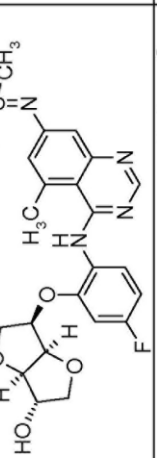
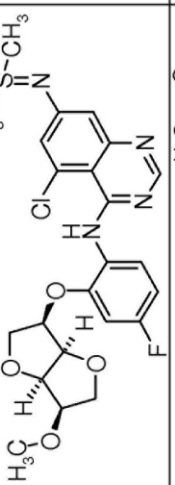
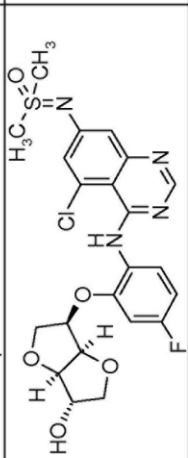
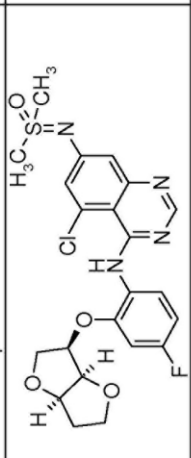
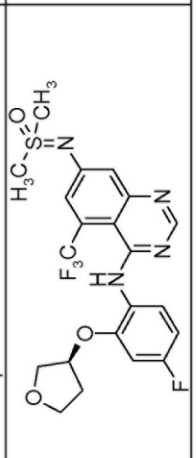
Procedimientos de preparación de los compuestos finales

Procedimientos general 1 (P1) para los ejemplos en la tabla 1 y tabla 2:

Se disuelven cantidades equimolares de los respectivos compuestos intermedios II y IV en AcOH y se calientan a la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se diluye con agua y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Un tratamiento alternativo comprende la evaporación de la mezcla de reacción y el tratamiento del residuo con MeOH y agua. En caso de que el producto precipite, se separa por filtración, de lo contrario la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. Si es necesario, el producto bruto se purifica más por FC o HPLC. Otro ejemplo para la reacción y tratamiento es la primera etapa de la síntesis del compuesto VI.1.

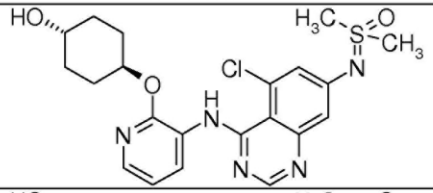
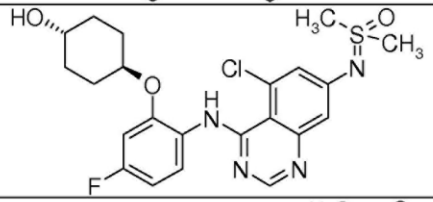
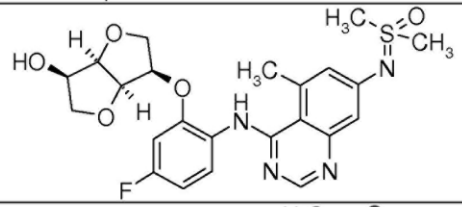
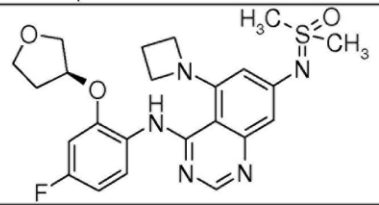
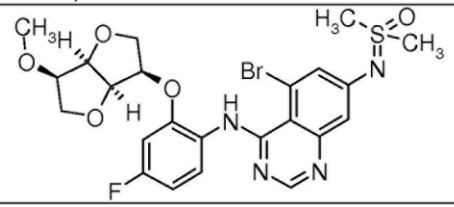
Los siguientes ejemplos en la tabla 1 (número de ejemplo dado en la columna nº) se preparan de acuerdo con P1, los detalles se dan en la columna de comentario de la síntesis.

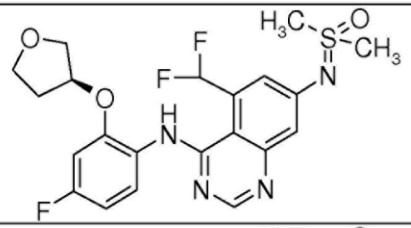
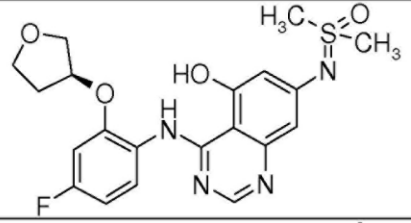
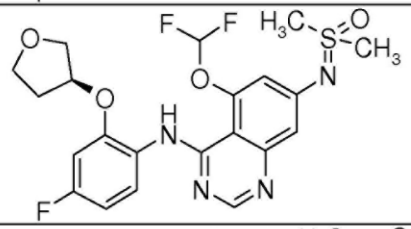
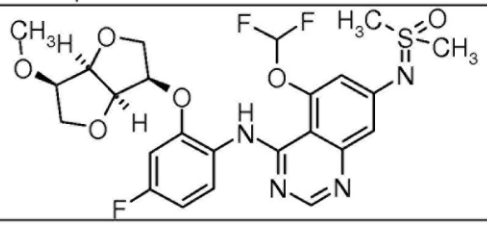
Tabla 1:

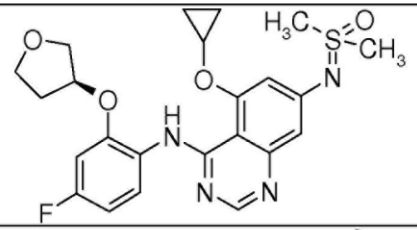
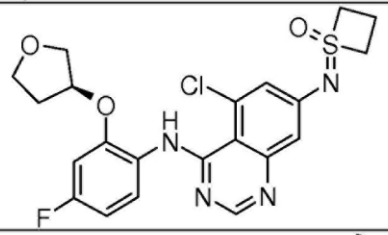
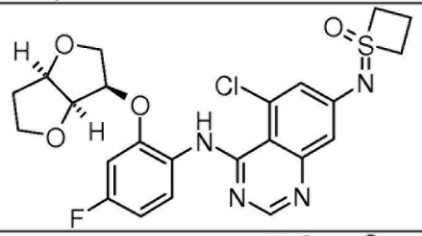
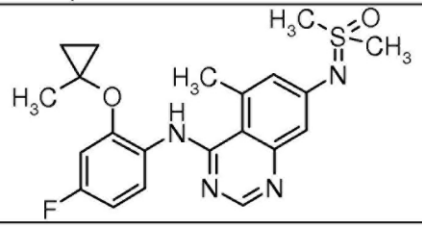
nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.1		II.9	IV.12	489	1,33 min HPLC-S	130 °C 6 h con ACN como codisolvente
1.2		II.5	IV.35	523	0,93 min HPLC-P	75 °C 3 h
1.3		II.5	IV.12	509	0,83 min HPLC-P	75°C 3 h
1.4		II.5	IV.36	493	0,97 min HPLC-P	75 °C 3 h
1.5		II.11	IV.55	485	1,05 min HPLC-P	65 °C durante la noche

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.6		**II.5**	**IV.1**	509	0,74 min HPLC-M	65 °C 3 h
1.7		**II.7**	**IV.36**	519	0,54 min HPLC-K	75 °C 3 h
1.8		**II.7**	**IV.55**	477	0,56 min HPLC-K	75 °C 3 h
1.9		**II.9**	**IV.6**	472	0,82 min HPLC-H	140 °C 4 h con ACN como codisolvente
1.10		**II.9**	**IV.14**	505	0,89 min HPLC-E	65 °C durante la noche y después 100 °C 6 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.11		II.6	IV.55	495	0,84 min HPLC-E	65 °C durante la noche
1.12		II.9	IV.53	427	1,49 min HPLC-S	130 °C 6 h con ACN como codisolvente
1.13		II.7	IV.35	549	0,52 min HPLC-K	75 °C 3 h
1.14		II.5	IV.55	451	0,7 min HPLC-A	65 °C 3 h
1.15		II.10	IV.55	457	0,85 min HPLC-E	75 °C durante la noche

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.16		**II.5**	**IV.50**	462	0,76 min HPLC-M	65 °C 4,5 h
1.17		**II.5**	**IV.54**	479	0,8 min HPLC-M	sal de p-TsOH de la anilina usada. 65 °C 3h
1.18		**II.9**	**IV.1**	489	0,85 min HPLC-H	110 °C 6 h con ACN como codisolvente
1.19		**II.13**	**IV.55**	472	0,96 min HPLC-P	65 °C durante 30 h
1.20		**II.6**	**IV.12**	567	0,70 min HPLC-V	80 °C durante la noche

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.21		**II.12**	**IV.55**	467	0,86 min HPLC-E	80 °C durante 3 h
1.22		**II.14**	**IV.55**	433	0,68 min HPLC-A	80 °C durante 24 h
1.23		**II.15**	**IV.55**	483	0,91 min HPLC-P	65 °C durante 2 h
1.24		**II.15**	**IV.12**	555	0,63 min HPLC-N	80 °C durante 5h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.25		**II.16**	**IV.55**	473	0,79 min HPLC-I	80 °C durante 4h
1.26		**II.17**	**IV.55**	463	0,86 min HPLC-M	75 °C durante 3 h
1.27		**II.17**	**IV.36**	505	0,69 min HPLC-N	80 °C durante 4 h
1.28		**II.9**	**IV.20**	415	0,61 min HPLC-X	80 °C 5 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.29		**II.9**	**IV.21**	429	0,65 min HPLC-Z	80 °C 5 h
1.30		**II.9**	**IV.22**	483	0,64 min HPLC-X	80 °C 5 h
1.31		**II.9**	**IV.23**	431	0,36 min HPLC-Q	80 °C 8 h
1.32		**II.9**	**IV.24**	445	0,66 min HPLC-N	75 °C 5 h
1.33		**II.9**	**IV.28**	429	0,47 min HPLC-Q	80 °C 5 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.34		**II.9**	**IV.29**	431	0,46 min HPLC-K	80 °C 5 h
1.35		**II.9**	**IV.30**	459	0,72 min HPLC-V	80 °C 5 h
1.36		**II.9**	**IV.31**	459	0,93 min HPLC-E	80 °C 3 h
1.37		**II.9**	**IV.61**	427	0,68 min HPLC-E	80 °C 3 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
1.38		**II.9**	**IV.81**	453	0,72 min HPLC-V	75 °C durante 4 días
1.39		**II.9**	**IV.62**	459	0,88 min HPLC-E	75 °C durante 3 h
1.40		**II.9**	**IV.82**	432	0,81 min HPLC-E	75 °C durante 3 h
1.41		**II.9**	**IV.83**	448	0,86 min HPLC-E	75 °C durante la noche

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

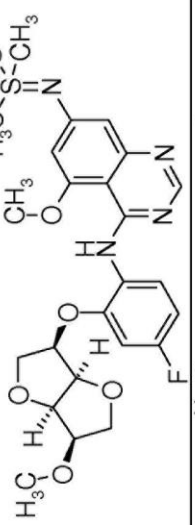
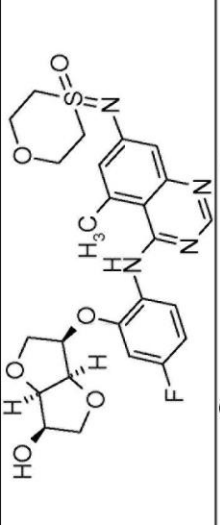
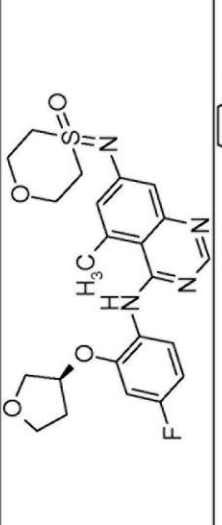
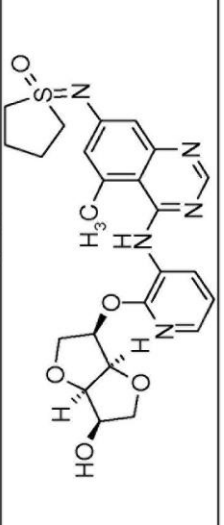
1 eq de bromuro de arilo, 1,2 eq. de sulfoximina, 25% en moles de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 8% en moles de Pd_2dba_3 y 1,4 eq. de terc-butóxido sódico se disuelven en dioxano y se calientan a la temperatura dada durante un tiempo dado. La mezcla de reacción se concentra y el producto bruto se purifica por HPLC o FC. Otro ejemplo para la reacción y tratamiento es la segunda etapa en la síntesis del compuesto VI.1.

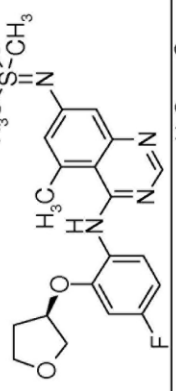
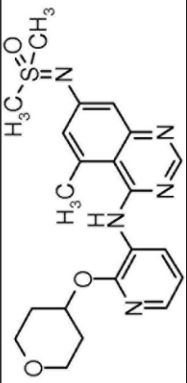
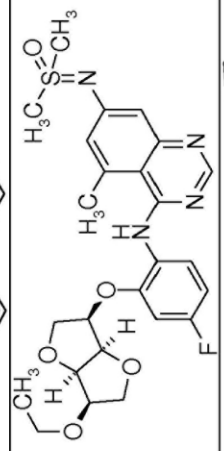
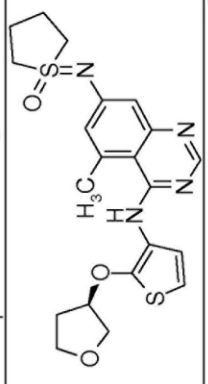
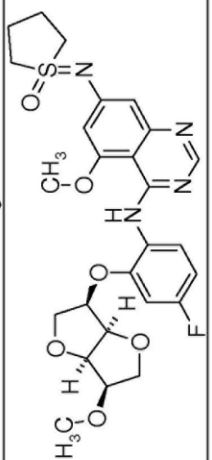
Procedimiento general 3 (P3) para los ejemplos mostrados en la tabla 2:

1 eq de bromuro de arilo, 1,25 eq de sulfoximina, 20% en moles de rac-BINAP, 15% en moles de $Pd(OAc)_2$ y 1,4 eq de Cs_2CO_3 se suspenden en tolueno y se calientan a la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se concentra y el producto bruto se purifica por HPLC o FC.

Para obtener los siguientes ejemplos mostrados en la tabla 2 (el número de ejemplo se da en la columna nº), la correspondiente 7-bromo-quinazolina (bromuro de arilo) se prepara de acuerdo con P1 seguido de acoplamiento de acuerdo con P2 o P3. Los detalles se dan en la columna de comentario de la síntesis.

Tabla 2:

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.1		**II.8**	**IV.35**	519	0,74 min HPLC-M	P2 80 °C 2,5 h
2.2		**II.2**	**IV.1**	531	0,82 min HPLC-P	P2 80°C 2 h
2.3		**II.2**	**IV.55**	473	0,77 min HPLC-I	P2 80 °C 2 h
2.4		**II.2**	**IV.6**	498	0,64 min HPLC-J	P2 80 °C 2,5 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.5		**II.2**	**IV.56**	431	0,56 min HPLC-C	P2 80 °C 2 h con DMF como disolvente
2.6		**II.2**	**IV.51**	428	1,5 min HPLC-S	P3 100 °C durante la noche
2.7		**II.2**	**IV.41**	517	0,67 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.8		**II.2**	**IV.80**	445	1,16 min HPLC-D	P2 80 °C 2 h
2.9		**II.8**	**IV.35**	545	0,78 min HPLC-M	P2 80 °C 2,5 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.10		**II.2**	**IV.4**	541	0,79 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.11		**II.2**	**IV.36**	536	0,93 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.12		**II.2**	**IV.57**	501	0,47 min HPLC-Q	P2 80 °C 2 h
2.13		**II.1**	**IV.59**	548	1,15 min HPLC-H	P2 80 °C 2 h

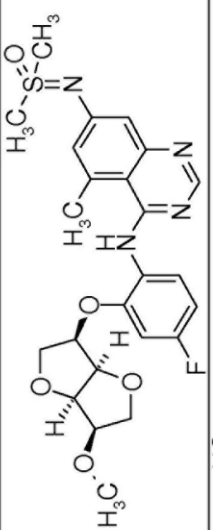
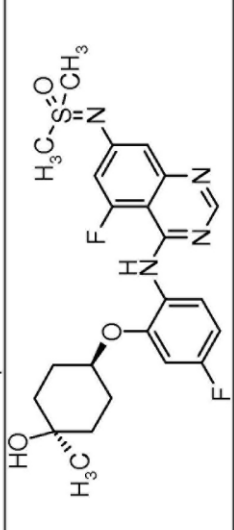
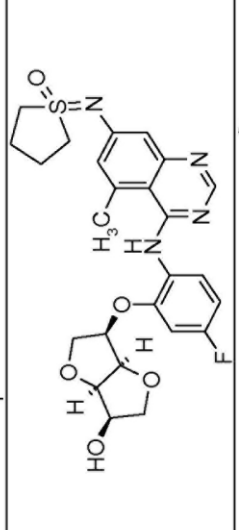
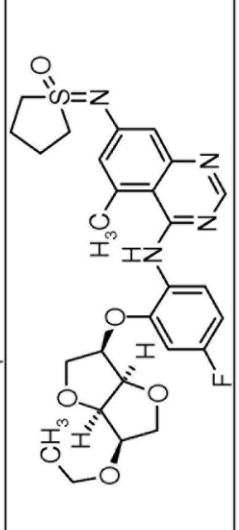
nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.14		**II.2**	**IV.57**	614	1,51 min HPLC-D	P2 80 °C 2 h
2.15		**II.1**	**IV.4**	545	0,81 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.16		**II.2**	**IV.16**	470	0,19 min HPLC-0	P2 80 °C 2 h
2.17		**II.2**	**IV.57**	515	1,58 min HPLC-G	P3 100°C durante la noche

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.18		**II.8**	**IV.50**	484	0,45 min HPLC-K	P2 80 °C 2 h
2.19		**II.2**	**IV.38**	489	0,7 min HPLC-M	P2 80 °C 2 h con DMF como disolvente
2.20		**II.2**	**IV.55**	445	0,97 min HPLC-P	P2 80 °C 2,5 h
2.21		**II.2**	**IV.1**	630	0,73 min HPLC-A)	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.22		**II.2**	**IV.54**	473	0,75 min HPLC-I	P2 80 °C 2 h
2.23		**II.2**	**IV.5**	527	0,79 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.24		**II.2**	**IV.15**	454	0,65 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.25		**II.2**	**IV.9**	487	0,66 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.26		II.1	IV.58	477	0,64 min HPLC-R	P2 80 °C 2 h con DMF como disolvente
2.27		II.2	IV.59	544	1,12 min HPLC-H	P2 80 °C 2 h
2.28		II.2	IV.39	531	0,8 min HPLC-M	P2 80 °C 2 h
2.29		II.1	IV.7	433	0,83 min HPLC-C	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.30		**II.2**	**IV.37**	498	0,62 min HPLC-A	P3 110°C 1 h, isómeros formados separados por HPLC
2.31		**II.2**	**IV.50**	442	0,8 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.32		**II.1**	**IV.8**	534	0,78 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.33		**II.2**	**IV.1**	503	0,66 min HPLC-J	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.34		**II.2**	**IV.35**	503	0,57 min HPLC-N	P2 80 °C 2,5 h
2.35		**II.1**	**IV.10**	477	0,68 min HPLC-C	P2 80 °C 2 h
2.36		**II.2**	**IV.1**	515	0,83 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.37		**II.2**	**IV.41**	543	0,7 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.38		II.2	IV.55	494	0,96 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.39		II.2	IV.36	473	0,67 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.40		II.2	IV.54	485	0,63 min HPLC-N	P2 80 °C 2,5 h
2.41		II.2	IV.1	533	0,56 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.42		**II.2**	**IV.36**	499	0,7 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.43		**II.2**	**IV.35**	529	0,62 min HPLC-N	P2 80 °C 2,5 h
2.44		**II.2**	**IV.50**	456	0,69 min HPLC-I	P280°C 2 h
2.45		**II.2**	**IV.40**	503	0,63 min HPLC-A	P2 80°C 1 h
2.46		**II.1**	**IV.57**	477	1,73 min HPLC-S	P3 100° C durante la noche

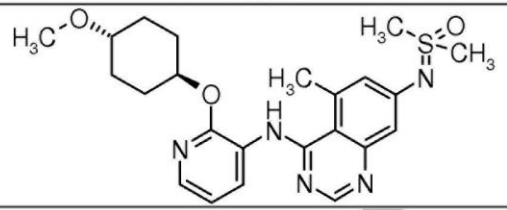
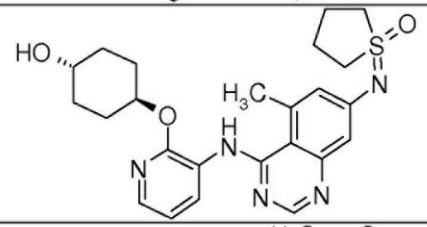
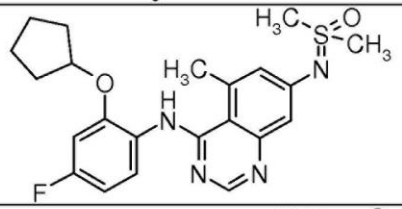
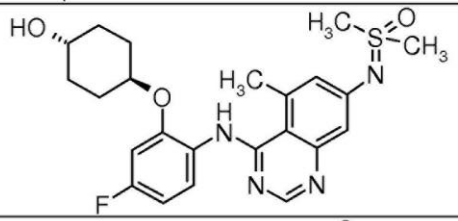
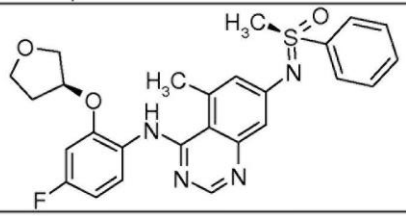
nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.47		II.2	IV.55	431	0,89 min HPLC-P	P2 con DMF como disolvente 80 °C 2 h
2.48		II.2	IV.57	499	0,49 min HPLC-L	P2 80 °C 2 h
2.49		II.1	IV.3	460	0,22 min HPLC-0	P2 80 °C 2 h
2.50		II.1	IV.35	533	0,79 min HPLC-M	P2 80 °C 2,5 h
2.51		II.2	IV.1	529	0,37 min HPLC-L	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.52		**II.2**	**IV.8**	530	0,77 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.53		**II.2**	**IV.52**	418	0,55 min HPLC-C	P2 80 °C 2 h
2.54		**II.2**	**IV.54**	549	0,77 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.55		**II.2**	**IV.35**	517	0,77 min HPLC-M	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.56		**II.1**	**IV.57**	519	1,72 min HPLC-G	P3 100 °C durante la noche
2.57		**II.2**	**IV.55**	572	1,39 min HPLC-D	P2 80 °C 2 h
2.58		**II.2**	**IV.80**	419	1,11 min HPLC-D	P2 80 °C 2 h
2.59		**II.2**	**IV.8**	556	0,92 min HPLC-M	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.60		**II.2**	**IV.9**	461	0,75 min HPLC-I	P2 80°C 2 h
2.61		**II.2**	**IV.37**	498	0,65 min HPLC-A	P3 110 °C 1 h, isómeros formados separados por HPLC
2.62		**II.2**	**IV.11**	473	0,52 min HPLC-C	Racemato P2 80 °C 2 h con DMF como disolvente
2.63		**II.2**	**IV.55**	475	0,99 min HPLC-P	P2 80 °C 2,5 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.64		**II.2**	**IV.55**	493	1,09 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.65		**II.2**	**IV.17**	466	0,72 min HPLC-I	P2 80 °C 3 h
2.66		**II.2**	**IV.59**	570	0,96 min HPLC-M	P2 80 °C 2 h
2.67		**II.2**	**IV.58**	473	0,24 min HPLC-0	P2 80 °C 2 h con DMF como disolvente

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.68		**II.2**	**IV.3**	456	0,22 min HPLC-0	P2 80 °C 2 h
2.69		**II.2**	**IV.50**	468	0,7 min HPLC-J	P2 80 °C 2,5 h
2.70		**II.2**	**IV.7**	429	0,79 min HPLC-C	P2 80 °C 2 h
2.71		**II.2**	**IV.54**	459	0,88 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.72		**II.2**	**IV.55**	493	0,73 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h

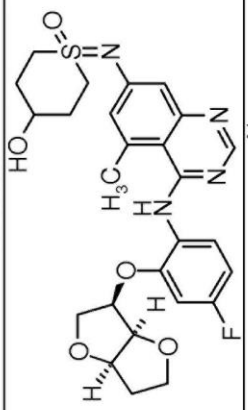
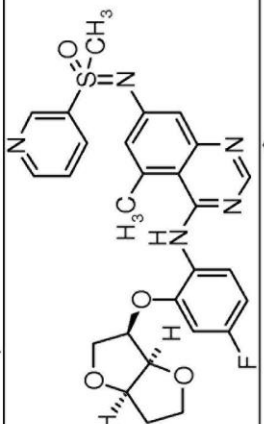
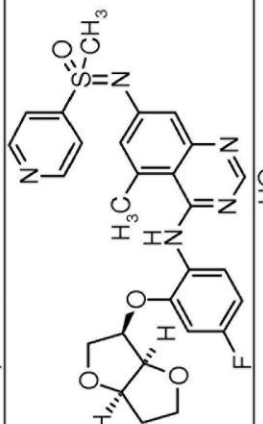
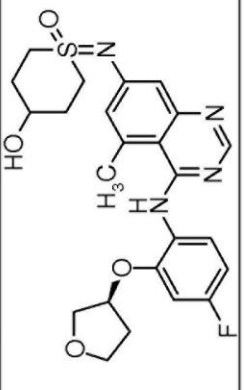
nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.73		**II.8**	**IV.54**	475	0,46 min HPLC-K	P2 80 °C 2 h
2.74		**II.2**	**IV.10**	473	0,65 min HPLC-C	P2 80 °C 2 h
2.75		**II.2**	**IV.57**	473	0,75 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h con DMF como disolvente
2.76		**II.1**	**IV.35**	507	0,75 min HPLC-M	P2 80 °C 2,5 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.77		**II.1**	**IV.5**	531	0,79 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.78		**II.2**	**IV.55**	471	1,02 min HPLC-P	P2 80 °C 2,5 h
2.79		**II.8**	**IV.36**	515	0,95 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.80		**II.2**	**IV.13**	489	0,63 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h con DMF como disolvente

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.81		**II.2**	**IV.57**	487	0,48 min HPLC-L	P2 80 °C 2 h
2.82		**II.2**	**IV.11**	499	0,76 min HPLC-J	Racemato P2 80 °C 2,5 h
2.83		**II.2**	**IV.12**	515	0,69 min HPLC-J	P2 80 °C 2,5 h
2.84		**II.2**	**IV.57**	513	0,47 min HPLC-Q	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.85		**II.2**	**IV.55**	457	0,78 min HPLC-I	P2 80 °C 2 h
2.86		**II.2**	**IV.1**	517	0,85 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.87		**II.2**	**IV.57**	517	0,78 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h
2.88		**II.2**	**IV.2**	470	0,81 min HPLC-E	P2 80°C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.89		**II.1**	**IV.55**	435	0,96 min HPLC-P	P2 80 °C 2 h
2.90		**II.8**	**IV.54**	501	0,48 min HPLC-K	P2 80 °C 2 h
2.91		**II.2**	**IV.2**	444	0,35 min HPLC-Q	P2 80 °C 2 h
2.92		**II.2**	**IV.55**	459	0,81 min HPLC-I	P2 80 °C 2 h
2.93		**II.2**	**IV.55**	473	0,46 min HPLC-K	P2 80 °C 2 h

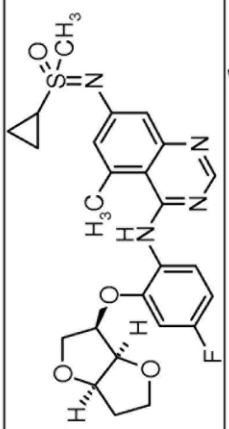
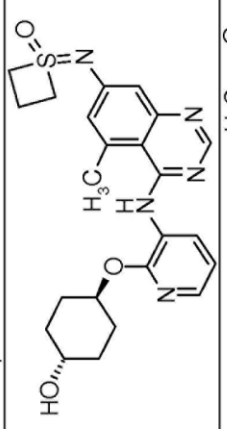
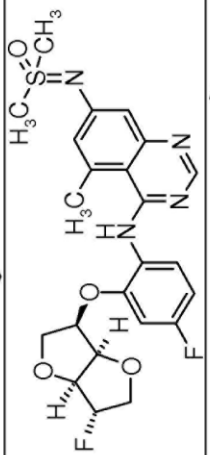
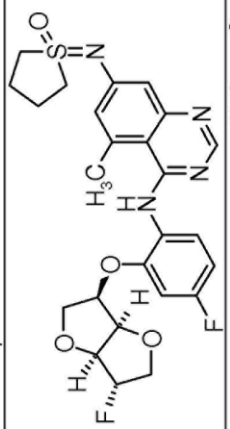
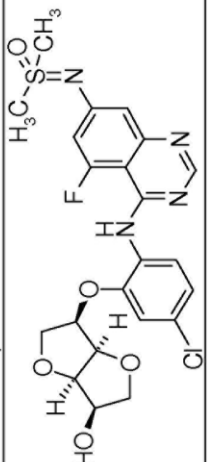
nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.94		**II.2**	**IV.36**	529	0,57 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h
2.95		**II.2**	**IV.36**	536	0,63 min HPLC-N	P2 80°C 2 h
2.96		**II.2**	**IV.36**	536	0,63 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h
2.97		**II.2**	**IV.55**	487	0,52 min HPLC-X	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.98		II.2	IV.55	443	1,26 min HPLC-Y	P2 80 °C 1 h
2.99		II.2	IV.36	543	0,39 min HPLC-Q	P2 80 °C 2 h
2.100		II.2	IV.55	494	0,65 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h
2.101		II.2	IV.55	501	0,66 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.102		**II.2**	**IV.55**	494	1,38 min HPLC-D	P2 80 °C 2 h
2.103		**II.2**	**IV.55**	457	0,74 min HPLC-V	P2 80 °C 2 h
2.104		**II.2**	**IV.55**	459	0,76 min HPLC-V	P2 80 °C 2 h
2.105		**II.2**	**IV.36**	515	0,92 min HPLC-M	P3 50 °C 3 d usando Xantphos como ligando

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.106		**II.2**	**IV.36**	485	1,38 min HPLC-D	P2 90 °C 2 h
2.107		**II.2**	**IV.54**	542	0,41 min HPLC-W	P2 80 °C 2 h
2.108		**II.2**	**IV.36**	515	0,73 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h
2.109		**II.2**	**IV.36**	501	0,67 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.110		**II.2**	**IV.54**	471	1,18 min HPLC-D	P2 80 °C durante la noche
2.111		**II.2**	**IV.55**	484	0,99 min HPLC-E	P2 80 °C 2 h
2.112		**II.2**	**IV.55**	473	0,82 min HPLC-V	P2 80 °C 2 h
2.113		**II.2**	**IV.54**	516	0,39 min HPLC-W	P2 80 °C 2 h

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z $M+H^+$	R_t HPLC	Comentario de la síntesis
2.114		**II.2**	**IV.36**	499	0,64 min HPLC-N	P2 80 °C 2 h
2.115		**II.2**	**IV.50**	545	1,15 min HPLC-F	P2 80 °C 1 h
2.116		**II.2**	**IV.42**	491	0,67 min HPLC-A	P2 80 °C 1 h
2.117		**II.2**	**IV.42**	517	0,68 min HPLC-A	P2 80 °C 2 h
2.118		**II.1**	**IV.18**	508	0,64 min HPLC-B	P2 80 °C durante la noche

nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.119		**II.1**	**IV.18**	520	0,64 min HPLC-B	P2 80 °C durante la noche
2.120		**II.2**	**IV.19**	447	0,66 min HPLC-V	P2 80 °C durante la noche
2.121		**II.2**	**IV.25**	473	0,64 min HPLC-A	P2 90 °C 5 h
2.122		**II.2**	**IV.26**	471	0,7 min HPLC-B	P2 80 °C 2 h
2.123		**II.2**	**IV.26**	497	0,73 min HPLC-B	P2 80 °C 2 h

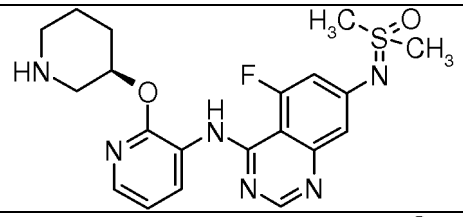
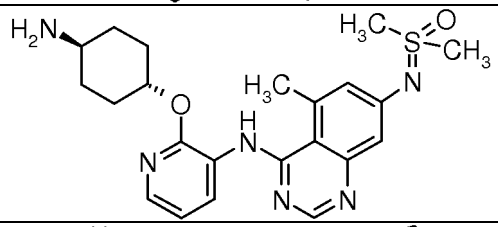
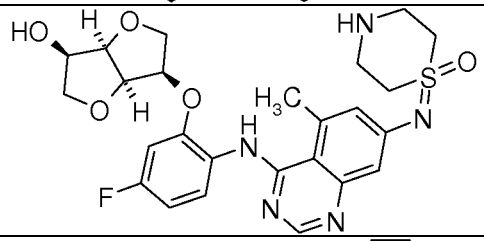
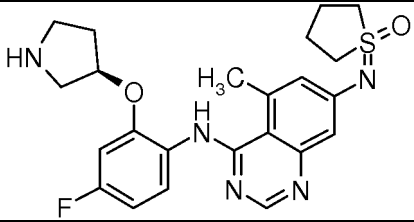
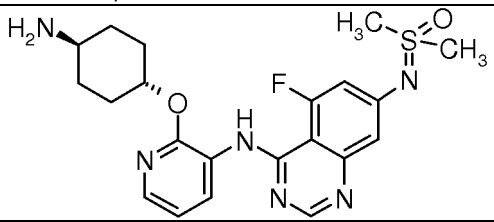
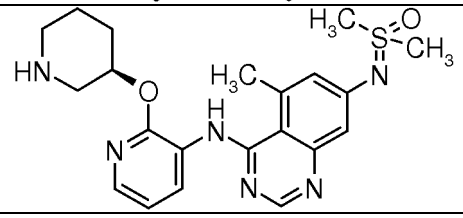
nº	Estructura	II	IV	ESI-MS m/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
2.124		**II.2**	**IV.27**	471	0,7 min HPLC-B	P2 80 °C 2 h
2.125		**II.2**	**IV.27**	497	0,73 min HPLC-B	P2 80 °C 2 h
2.126		**II.2**	**IV.32**	417	0,74 min HPLC-M	P2 80 °C 1 h

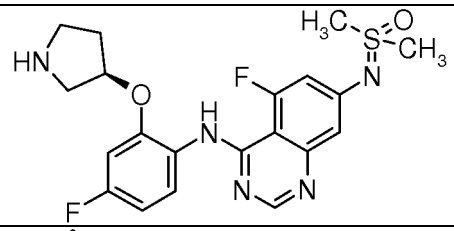
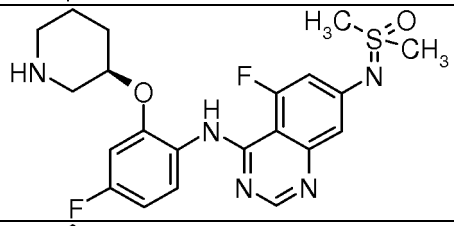
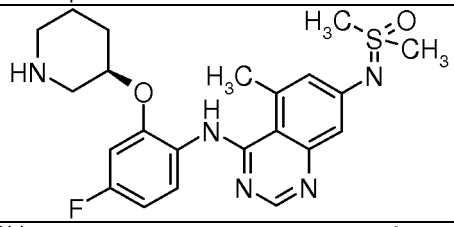
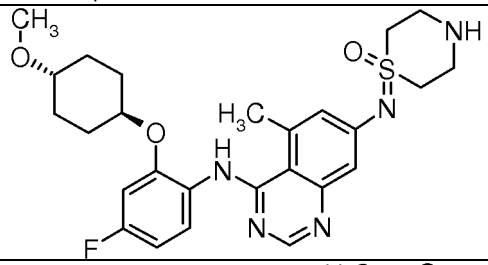
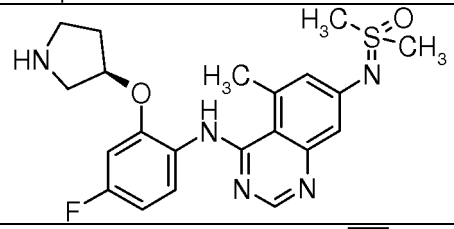
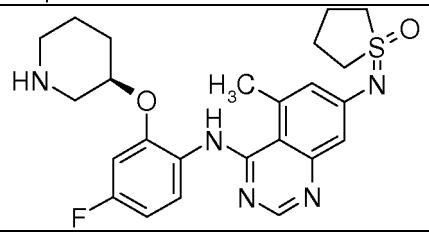
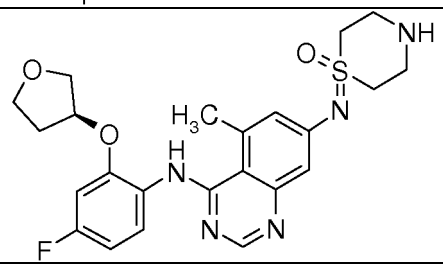
Procedimiento general 4 (P4) para los ejemplos mostrados en la tabla 3:

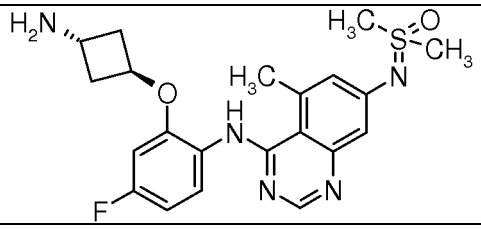
Se disuelve 1 eq de material de partida protegido con BOC en una mezcla de DCM y la cantidad dada de ácido y se agita a t.a. durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se concentró y si era necesario el producto bruto se purificó por HPLC o FC.

Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna nº) mostrados en la tabla 3, los correspondientes compuestos (número de ejemplo dado en la columna MP) se desprotegen de acuerdo con P4. Los detalles se dan en la columna de comentario de la síntesis.

Tabla 3:

nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z $M+H^+$	R_t HPLC	Comentario de la síntesis
3.1		**2.77**	431	0,53 min HPLC-A	12 eq TFA una noche
3.2		**2.10**	441	0,96 min HPLC-F	12 eq TFA una noche y después 6 eq de TFA adicionales 4 h
3.3		**2.21**	530	0,58 min HPLC-J	10 eq TFA una noche
3.4		**2.59**	456	0,56 min HPLC-A	11 eq TFA una noche
3.5		**2.15**	445	0,54 min HPLC-A	12 eq TFA una noche y después 6 eq de TFA adicionales 4 h
3.6		**2.23**	427	0,52 min HPLC-A	12 eq TFA una noche

nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
3.7		**2.32**	434	0,53 min HPLC-A	12 eq TFA una noche
3.8		**2.13**	448	0,1 min HPLC-A	12 eq TFA una noche
3.9		**2.27**	444	0,76 min HPLC-H	11 eq TFA una noche
3.10		**2.14**	514	1,16 min HPLC-D	10 eq TFA una noche
3.11		**2.52**	430	0,52 min HPLC-A	12 eq TFA una noche
3.12		**2.66**	470	0,57 min HPLC-A	11 eq TFA una noche
3.13		**2.57**	472	0,63 min HPLC-A	10 eq TFA una noche

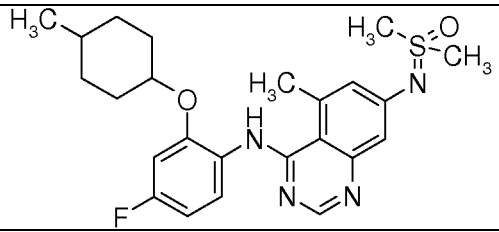
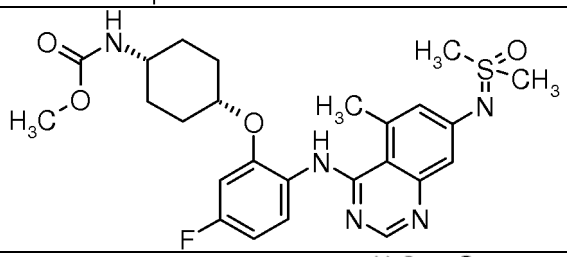
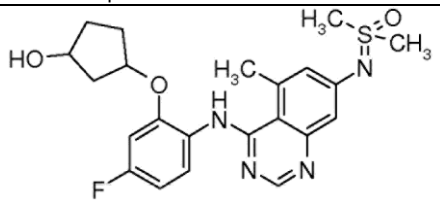
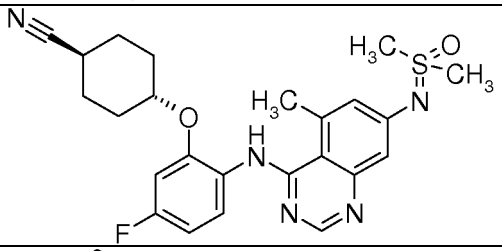
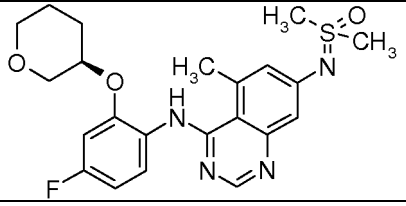
nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
3.14		**4.15**	430	0,27 min HPLC-Q	20 eq TFA una noche

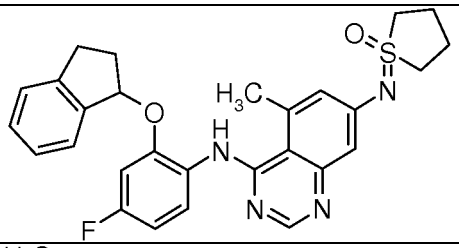
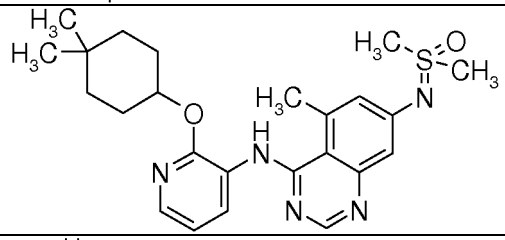
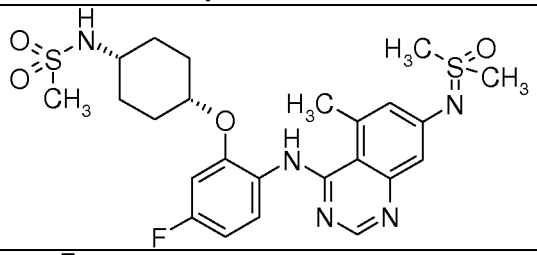
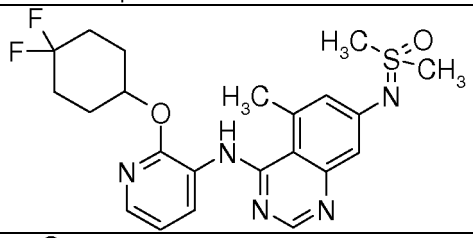
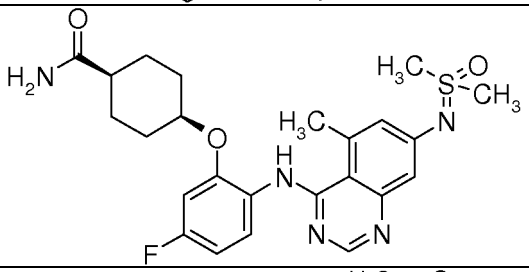
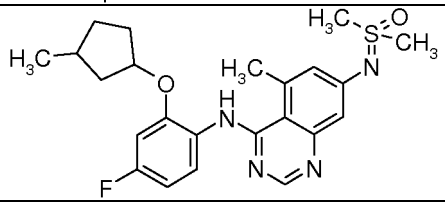
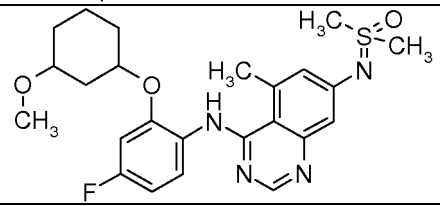
Procedimiento general 5 (P5) para los ejemplos mostrados en la tabla 4:

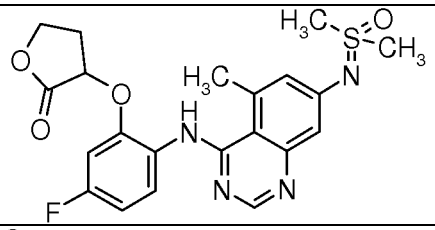
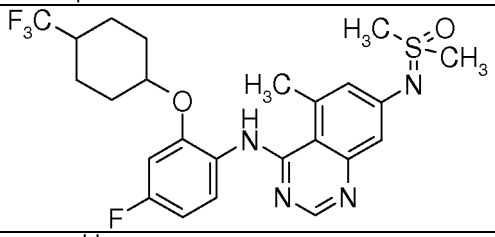
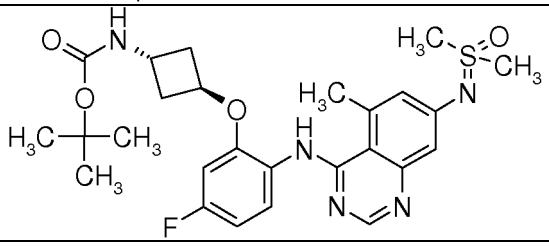
A 1 eq del correspondiente fenol intermedio VI, 2 eq. del alcohol y 3 eq. de la trifenilfosfina en THF, se añaden 3 eq de azodicarboxilato de di-terc-butilo y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC o FC. Otro ejemplo para la reacción y el tratamiento es la síntesis del compuesto III.6.

Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna nº) mostrados en la tabla 4, los correspondientes compuestos se preparan a partir del compuesto intermedio VI y el respectivo alcohol de acuerdo con P5. Los detalles se dan en la columna de comentario de la síntesis.

Tabla 4:

nº	Estructura	**VI**	ESI-MSm/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
4.1		**VI.1**	457	0,94 min HPLC-I	Mezcla de isómeros cis/trans
4.2		**VI.1**	516	8 min HPLC-I	-
4.3		**VI.1**	445	0,75 min HPLC-I	RacémicoMezcla de isómeros cis/trans
4.4		**VI.1**	468	0,72 min HPLC-B	-
4.5		**VI.1**	445	0,79 min HPLC-I	-

nº	Estructura	**VI**	ESI-MSm/z M+H$^+$	R_t HPLC	Comentario de la síntesis
4.6		**VI.2**	503	1,01 min HPLC-M	-
4.7		**VI.1**	471	1,01 min HPLC-I	-
4.8		**VI.1**	536	0,74 min HPLC-I	-
4.9		**VI.1**	479	0,87 min HPLC-I	-
4.10		**VI.1**	486	0,72 min HPLC-I	-
4.11		**VI.1**	443	0,95 min HPLC-I	RacémicoMezcla de isómeros cis/trans
4.12		**VI.1**	473	0,86 min HPLC-I	RacémicoMezcla de isómeros cis/trans

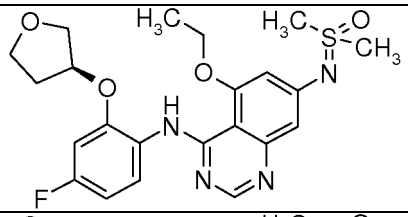
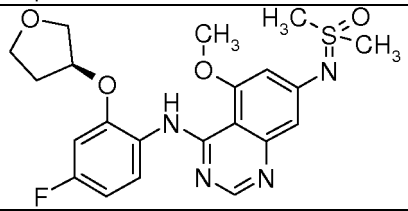
nº	Estructura	**VI**	ESI-MSm/z $M+H^+$	R_t HPLC	Comentario de la síntesis
4.13		**VI.1**	445	0,74 min HPLC-I	-
4.14		**VI.1**	511	0,98 min HPLC-I	RacémicoMezcla de isómeros cis/trans
4.15		**VI.1**	530	0,96 min HPLC-E	-

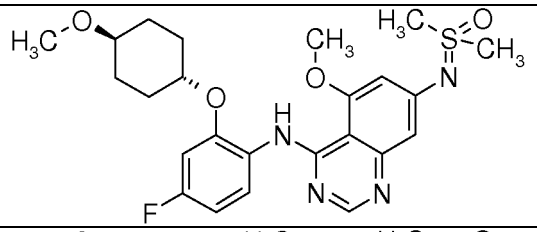
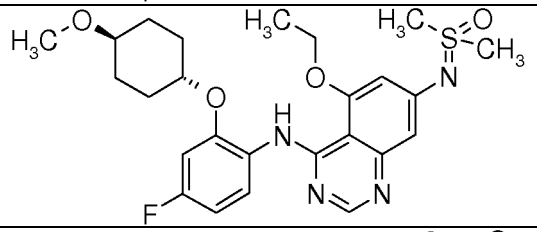
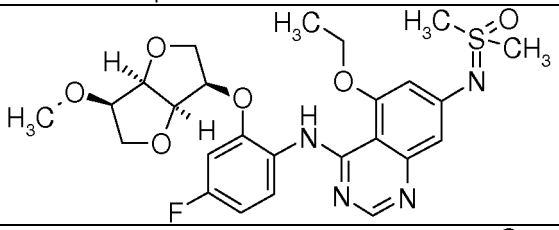
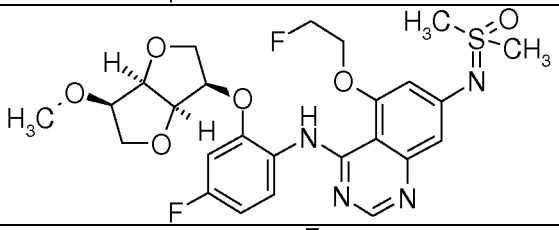
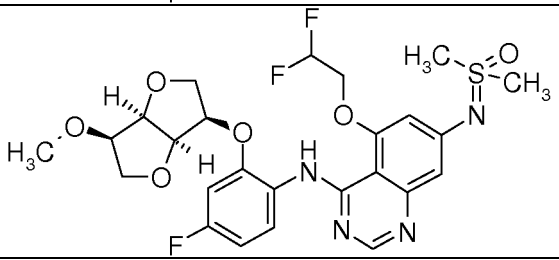
Procedimiento general 6 (P6) para los ejemplos mostrados en la tabla 5:

1 eq del correspondiente fluoruro de arilo, 1,3 eq de Cs_2CO_3 en una mezcla del respectivo alcohol y dioxano con la relación 1:4 se agita a 120ºC en un recipiente de presión durante el tiempo dado. Si es necesario, se añaden Cs_2CO_3 y alcohol adicionales y la reacción se continúa a 120ºC durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. Si es necesario, el producto bruto se purifica más por FC o HPLC. Otro ejemplo para la reacción y tratamiento es la síntesis del compuesto II.8.

Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna nº) mostrados en la tabla 5, los correspondientes compuestos (número de ejemplo dado en la columna MP) se transforman de acuerdo con P6. Los detalles se dan en la columna de comentario de la síntesis.

Tabla 5:

nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z $M+H^+$	R_t HPLC	Comentario de la síntesis
5.1		**2.89**	461	0,72 min HPLC-A	120 °C 24 h. Se añaden EtOH adicional, después 120 °C 24 h
5.2		**2.89**	447	0,7 min HPLC-A	120 °C una noche. Se añaden MeOH y Cs_2CO_3 adicionales, después 120 °C 24 h

5.3		**2.46**	489	1,32 min HPLC-F	120 °C una noche. Se añaden MeOH y Cs_2CO_3 adicionales después 120 °C 24 h
5.4		**2.46**	503	1,37 min HPLC-F	120 °C una noche. Se añaden EtOH y Cs_2CO_3 adicionales después 120 °C 24 h
5.5		**2.76**	533	0,69 min HPLC-A	90 °C durante 3 días
5.6		**2.76**	551	0,79 min HPLC-A	90 °C durante 30 h
5.7		**2.76**	569	0,69 min HPLC-A	90 °C durante 20 h

Procedimiento general 7 (P7) para los ejemplos mostrados en la tabla 6:

Una mezcla de 1 eq de la correspondiente amina, 1,2 eq de cloruro de metanosulfonilo y 2,5 eq de trietilamina en DCM, se agita a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se lava con agua y la capa orgánica se separa y se evapora. Si se requiere, el producto bruto se purifica más por HPLC.

Procedimiento general 8 (P8) para los ejemplos mostrados en la tabla 6:

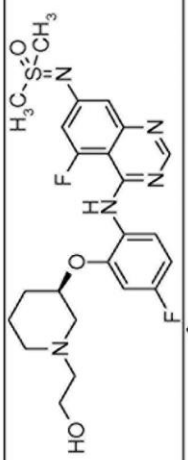
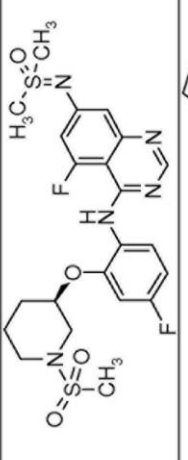
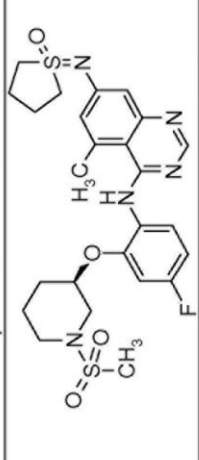
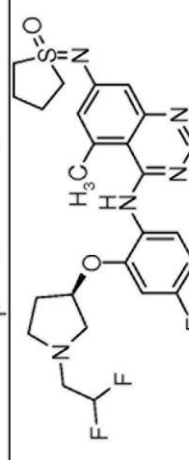
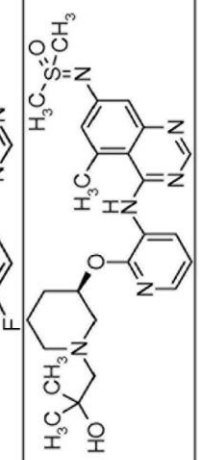
A 1 eq de la correspondiente amina se añaden 2 eq de (terc-butildimetilsiloxi)acetaldehído en DCM:MeOH 1:1, 3 eq de trisacetoxiborohidruro sódico y 1 eq de ácido acético y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. Para la desprotección se añade DCM al residuo y se añaden 7,2 eq de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante el tiempo dado y se evapora. El producto bruto se purifica más por HPLC.

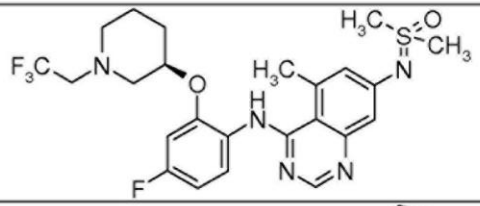
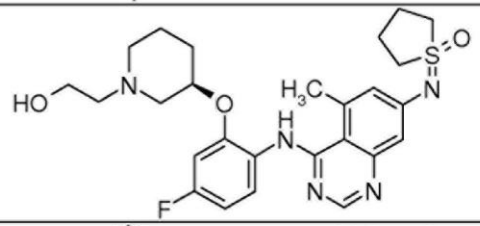
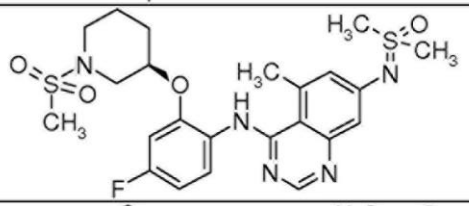
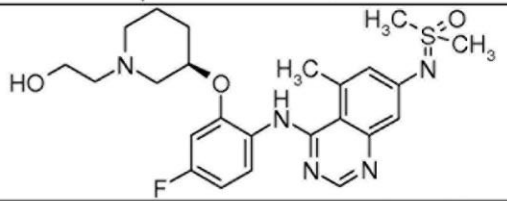
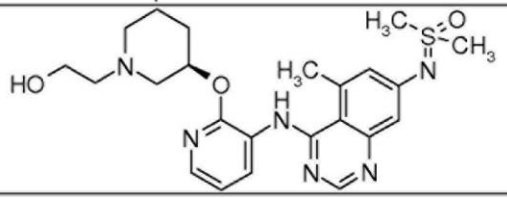
Procedimiento general 9 (P9) para los ejemplos mostrados en la tabla 6:

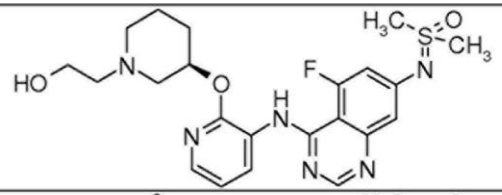
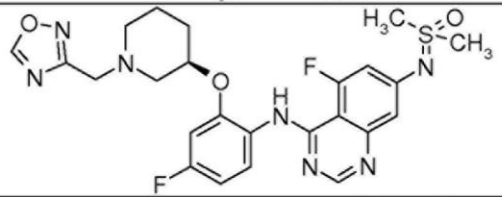
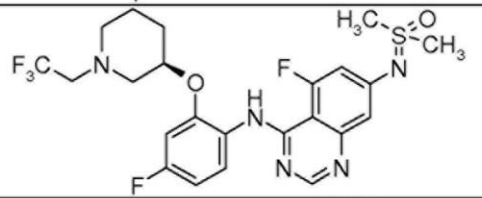
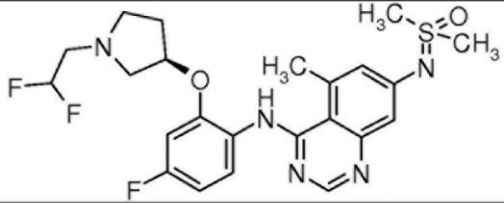
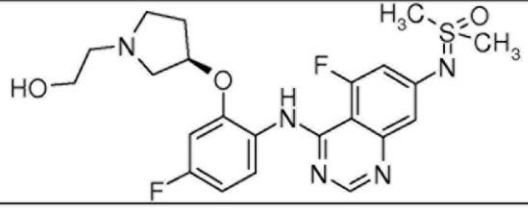
Una mezcla de 1 eq de la correspondiente amina, la cantidad dada del agente alquilante y base en DMF se agita a t.a. durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se evapora y si es necesario, el producto bruto se purifica más por HPLC.

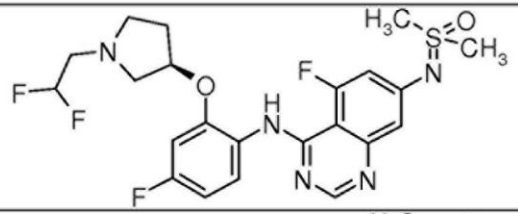
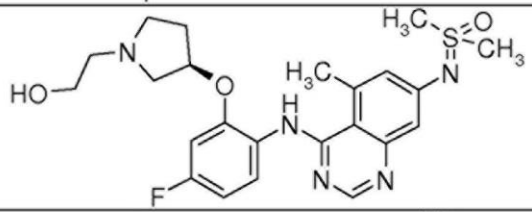
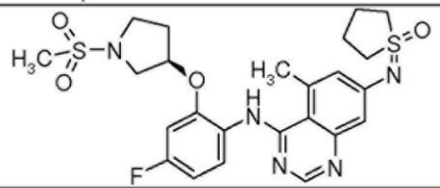
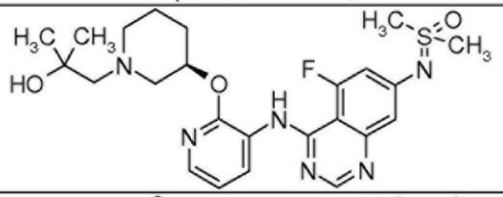
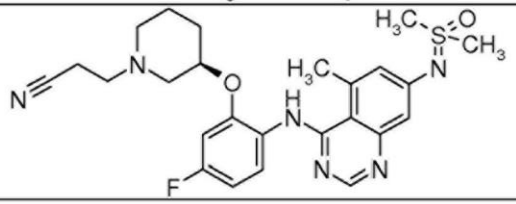
Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna nº) mostrados en la tabla 6, los correspondientes compuestos (número de ejemplo dado en la columna MP) se transforman de acuerdo con P7, P8 o P9. Los detalles se dan en la columna de comentario de la síntesis.

Tabla 6:

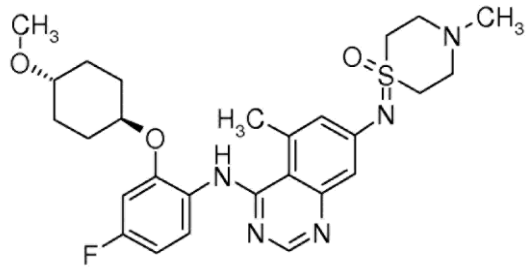
nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
6.1		**3.8**	492	0,54 min HPLC-A	P8 una noche, desprotección 3 d
6.2		**3.8**	526	0,21 min HPLC-0	P7
6.3		**3.12**	548	0,81 min HPLC-M	P7
6.4		**3.4**	520	0,47 min HPLC-L	P9 1,3 eq de 2-yodo-1,1-difluoroetano, 2,0 eq de K_2CO_3, t.a. una noche, después 50°C 5 d
6.5		**3.6**	499	1,01 min HPLC-P	P9 4,1 eq de 2,2-dimetiloxirano, 2,5 eq de K_2CO_3, 80°C una noche con acetonitrilo como disolvente

nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
6.6		**3.9**	526	1,2 min HPLC-P	P9 1,5 eq de éster de 2,2,2-trifluoroetilo del ácido trifluoro-metanosulfónico, 1,6 eq de K_2CO_3, t.a. una noche
6.7		**3.12**	514	0,55 min HPLC-B	P8 3 d, desprotección una noche
6.8		**3.9**	522	0,93 min HPLC-P	P7
6.9		**3.9**	488	0,86 min HPLC-P	P8 3 d, desprotección una noche
6.10		**3.6**	471	0,52 min HPLC-A	P8 una noche, desprotección 3 d

nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z M+H+	R_t HPLC	Comentario de la síntesis
6.11		**3.1**	475	0,9 min HPLC-F	P8 una noche, desprotección 3 d
6.12		**3.8**	530	0,4 min HPLC-R	P9 1,6 eq de 3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol, 1,6 eq de K_2CO_3, t.a. una noche
6.13		**3.8**	530	1,24 min HPLC-P	P9 1,5 eq de éster de 2,2,2-trifluoroetilo del ácido trifluoro-metanosulfónico, 1,6 eq de K_2CO_3, t.a. una noche
6.14		**3.11**	494	0,93 min HPLC-D	P9 2,8 eq de 2-bromo-1,1-difluoroetano, 3,9 eq de trietilamina, 120 °C 5 h µW con acetonitrilo como disolvente
6.15		**3.7**	478	0,53 min HPLC-A	P8 una noche, desprotección 3 d

nº	Estructura	MP	ESI-MSm/z M+H+	Rt HPLC	Comentario de la síntesis
6.16		**3.7**	498	0,55 min HPLC-A	P9 2 eq de 2-bromo-1,1-difluoroetano, 4 eq de trietilamina, 120 °C 3 hμW con acetonitrilo como disolvente
6.17		**3.11**	474	0,53 min HPLC-A	P8 una noche, desprotección 3 d
6.18		**3.4**	534	0,77 min HPLC-J	P7
6.19		**3.1**	503	0,88 min HPLC-M	P9 4,2 eq de 2,2-dimetiloxirano, 2,6 eq de K_2CO_3, 80°C una noche con acetonitrilo como disolvente
6.20		**3.9**	497	0,97 min HPLC-D	P9 6 eq de 3-bromo-propionitrilo, 3 eq de K_2CO_3, t.a. una noche

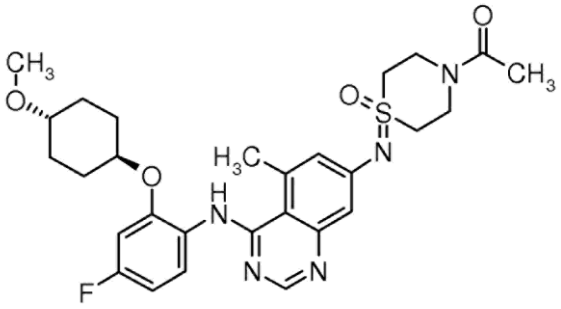
Ejemplo 7.1



100 mg (0,16 mmol) del ejemplo 3.10 y 26 mg (0,32 mmol) de disolución acuosa de formaldehído al 37% se disuelven en THF y se añaden 53 mg (0,24 mmol) de trisacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 3 días. Se añaden disolución acuosa de formaldehído y trisacetoxiborohidruro sódico adicionales y la mezcla de reacción se agita durante un día adicional. Se añade agua y la mezcla de reacción se agita durante un día adicional. Se añade agua y la mezcla se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan.

Rendimiento: 50 mg (60%), ESI-MS: m/z = 528 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 1,16 min (HPLC-D)

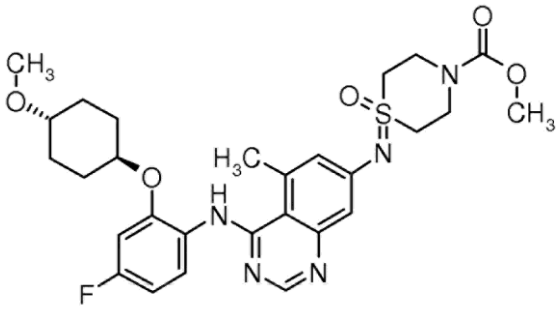
Ejemplo 7.2



A 100 mg (0,16 mmol) del ejemplo 3.10, 48 mg (0,48 mmol) de trietilamina, 23 mg (19 mmol) de DMAP en DCM, se añaden 18 mg (0,18 mmol) de anhídrido del ácido acético. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche. Se añade agua, se separa la fase orgánica y se evapora. El producto bruto se purifica por HPLC.

Rendimiento: 54 mg (51%), ESI-MS: m/z = 556 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 1,30 min (HPLC-D)

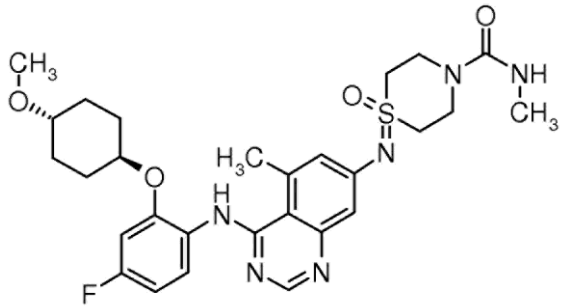
Ejemplo 7.3



100 mg (0,16 mmol) del ejemplo 3.10, 62 mg (0,48 mmol) de diisopropiletilamina en THF se enfrían a 10°C y se añaden 18 mg (0,19 mmol) de cloroformiato de metilo. La mezcla de reacción se agita a 10°C durante 30 min y después a t.a. durante la noche. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. El producto bruto se purifica por HPLC.

Rendimiento: 3 mg (3%), ESI-MS: m/z = 572 (M+H)+, R_t (HPLC): 1,38 min (HPLC-D)

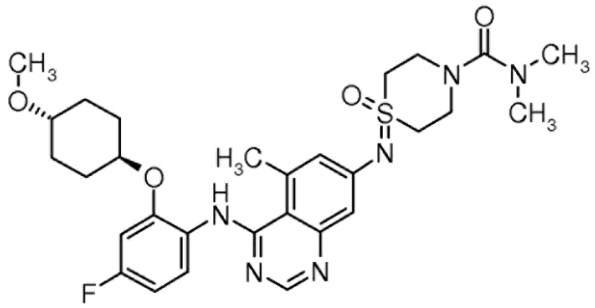
Ejemplo 7.4



Una mezcla de 42 mg (0,21 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo, 17 mg (0,26 mmol) de hidrocloruro de metilamina y 59 mg (0,56 mmol) de carbonato sódico en acetonitrilo, se agita a t.a. durante 4 h. Se añaden 100 mg (0,16 mmol) del ejemplo 3.10 y 48 mg (0,48 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche y se evapora. El producto bruto se purifica por HPLC.

Rendimiento: 22 mg (20%), ESI-MS: m/z = 571 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,43 min (HPLC-Q)

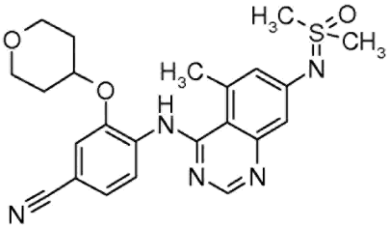
Ejemplo 7.5



Una mezcla de 100 mg (0,16 mmol) del ejemplo 3.10, 57 mg (0,56 mmol) de trietilamina y 21 mg (0,19 mmol) de cloruro de dimetilcarbamoilo en DCM se agita a t.a. durante la noche. Se añaden trietilamina y cloruro de dimetilcarbamoilo adicionales y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a t.a. Se añade agua, la fase orgánica se separa y se evapora. El producto bruto se purifica por HPLC.

Rendimiento: 59 mg (64%), ESI-MS: m/z = 585 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,84 min (HPLC-I)

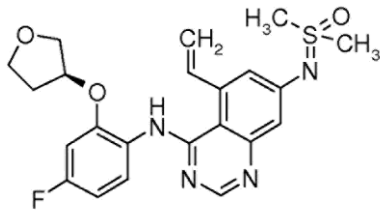
Ejemplo 7.6



Una mezcla de 50 mg (0,1 mmol) del ejemplo 1.10, 12 mg (0,1 mmol) de cianuro de zinc, 6 mg (10 µmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 5 mg (5 µmol) de Pd_2dba_3 en DCM se agita a 120°C durante 2 h y a 110°C durante la noche. Después de enfriar a t.a. La mezcla de reacción se filtra y se purifica por HPLC.

Rendimiento: 34 mg (76%), ESI-MS: m/z = 452 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,39 min (HPLC-L)

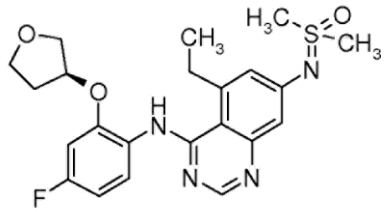
Ejemplo 7.7



Una mezcla de 50 mg (0,1 mmol) del ejemplo 1.11, 24 mg (0,1 mmol) de complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina, 12 mg (10 µmol) de tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0), 3 mg (10 µmol) de trifenilfosfina y 32 mg (0,3 mmol) de K_2CO_3 en DMF se calienta en un microondas a 120°C durante 40 min. Después de enfriar a t.a. La mezcla de reacción se filtra y se purifica por HPLC.

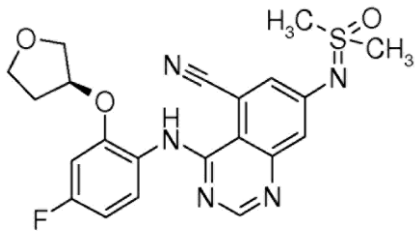
Rendimiento: 12 mg (28%), ESI-MS: m/z = 443 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,41 min (HPLC-L)

Ejemplo 7.8



Se añaden 20 mg de Pd/C al 10% a 66 mg (0,15 mmol) del ejemplo 7.7, en MeOH. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 3 días en atmósfera de hidrógeno (3,5 kg/cm^2 (50 psi)). El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora y el producto bruto se purifica por HPLC. Rendimiento: 4 mg (5%), ESI-MS: m/z = 445 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,84 min (HPLC-E)

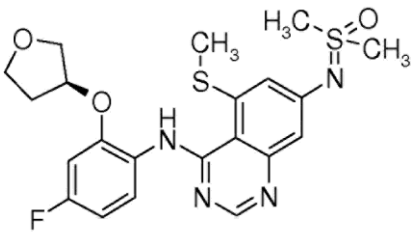
Ejemplo 7.9



Una mezcla de 60 mg (0,12 mmol) del ejemplo 1.11, 14 mg (0,12 mmol) de cianuro de zinc, 7 mg (12 µmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 6 mg (6 µmol) de Pd_2dba_3 en DMF se agita a 120°C durante 4 h. Después de enfriar a t.a. La mezcla de reacción se filtra y se purifica por HPLC.

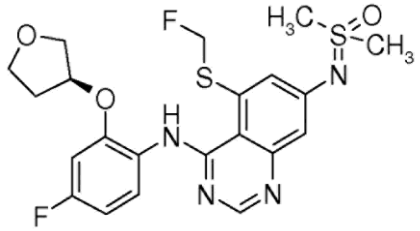
Rendimiento: 31 mg (57%), ESI-MS: m/z = 442 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,94 min (HPLC-P)

Ejemplo 7.10



A 786 mg (1,81 mmol) del ejemplo 2.89 en NMP, se añaden 152 mg (2,17 mmol) de NaSMe en NMP y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h, se añaden 152 mg (2,17 mmol) de NaSMe en NMP adicionales y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche, se añaden 76 mg (1,9 mmol) de NaSMe en NMP y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 4 h. Después de enfriar a t.a. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. El producto bruto se purifica por FC. Rendimiento: 528 mg (63%), ESI-MS: m/z = 463 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,57 min (HPLC-W)

Ejemplo 7.11

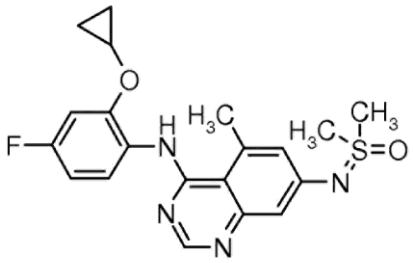


Una mezcla de 75 mg (0,16 mmol) del ejemplo 7.10 y DCM se enfría a 0°C, se añaden en porciones 41 mg (0,18 mmol) de meta-cloroperoxibenzoico. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h, la mezcla de reacción se diluye con disolución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. El producto bruto se purifica por HPLC dando lugar al sulfóxido intermedio (ESI-MS: m/z = 479 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,85 min (HPLC-E)).

A 0,1 g (0,28 mmol) de XtalFluor-E en DCM, se añaden 0,1 g (0,38 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina y la mezcla se enfría a 0°C. Se añaden gota a gota 45 mg (0,09 mmol) del sulfóxido intermedio en DCM. Después de 30 min a 0°C la mezcla de reacción se calienta a t.a. y se agita durante 4 días. Se añaden 0,1 g (0,28 mmol) de XtalFluor-E y 0,1 g (0,38 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina adicionales y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 4 h. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas se mezclan, se secan y se evaporan. El producto bruto se purifica por HPLC.

Rendimiento: 10 mg (22%), ESI-MS: m/z = 481 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,93 min (HPLC-M)

Ejemplo 7.12



10,0 g (22,8 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-metil-quinazolin-4-amina, en DCM se enfrían a 0°C, se añaden gota a gota 34,2 ml (34,2 mmol) de tribromuro de boro y la mezcla de reacción se agita durante 6 h. Se añade agua con cuidado y el precipitado se separa por filtración, se suspende en agua y se neutraliza con amoniaco y se agita a t.a. durante 2 h. El precipitado se filtra y se seca.

Rendimiento: 7,2 g (91%), ESI-MS: m/z = 348 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,81 min (HPLC-E)

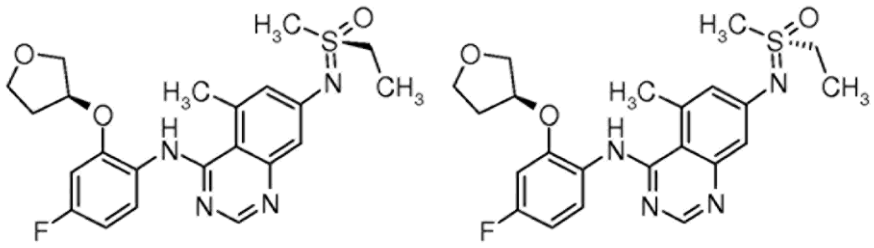
A una mezcla de 500 mg (1,4 mmol) de 2-[(7- bromo-5-metil-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenol, 1,7 g (14,4 mmol) de bromuro de ciclopropilo, 1,4 g (4,31 mmol) de Cs_2CO_3, 0,1 g de KI (0,43 mmol), 0,1 ml (0,72 mmol) de diisopropil-etil-amina y dimetilacetamida se calienta a 150°C y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y se purifica por HPLC.

Rendimiento: 130 mg (23%), ESI-MS: m/z = 388 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,95 min (HPLC-E)

60 mg (0,16 mmol) de 7-bromo-N-[2-(ciclopropoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-quinazolin-4-amina, 18 mg (0,19 mmol) de dimetilsulfoximina (V.1), 9 mg (0,03 mmol) de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 11 mg (0,01 mmol) de Pd_2dba_3 y 22 mg (0,23 mmol) de terc-butóxido sódico en dioxano se calientan a 80°C durante 3 h. Después de enfriar a t.a. la mezcla de reacción se filtra y se purifica por HPLC.

Rendimiento: 25 mg (41%), ESI-MS: m/z = 401 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,95 min (HPLC-N)

Ejemplo 7.13 y Ejemplo 7.14

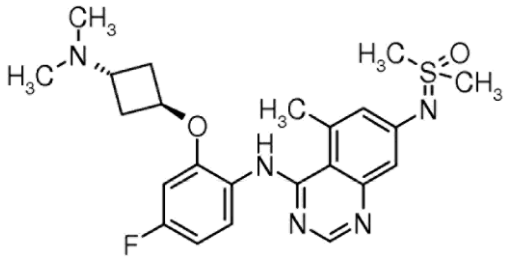


Separación de los diastereoisómeros obtenidos en el ejemplo 2.20 (16 mg; 0,037 mmol), no se determina la configuración absoluta. HPLC: Agilent 1260 con Aurora A5 Fusion y detector DA, Chiralcel OZ-H 4,6x250mm, 5 µm (Daicel), 40°C, contrapresión 150, 60% de $scCO_2$, 40% de MeOH + 0,2% de DEA, 4 ml/min

Isómero 1, Ejemplo 7.13: Rendimiento: 7 mg (43%), R_t (HPLC): 4,19 min

Isómero 2, Ejemplo 7.14: Rendimiento: 7 mg (43%), R_t (HPLC): 5,44 min

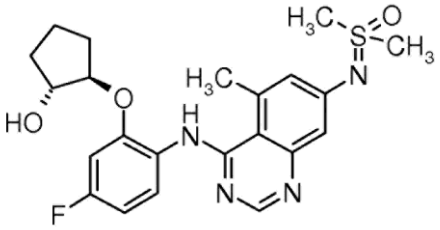
Ejemplo 7.15



25 mg (0,06 mmol) del ejemplo 3.14 y 20 mg (0,24 mmol) de disolución acuosa de formaldehído al 37% se disuelven en MeOH y se añaden 15 mg (0,24 mmol) de trisacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche, se diluye con DMF y se purifica por HPLC.

Rendimiento: 17 mg (52%), ESI-MS: m/z = 458 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,28 min (HPLC-D)

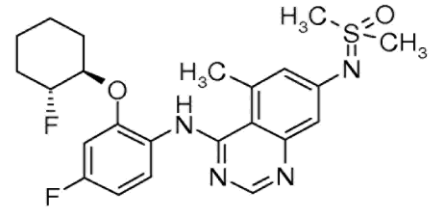
Ejemplo 7.16



Una mezcla de 150 mg (0,33 mmol) del ejemplo 1.36 y DCM se enfría a 0°C y se añaden lentamente 0,49 ml (0,45 mmol) de una disolución de tribromuro de boro 1 M en DCM. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 6 h, se diluye con agua, se evapora y se purifica por HPLC.

Rendimiento: 120 mg (65%), ESI-MS: m/z = 445 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,84 min (HPLC-E)

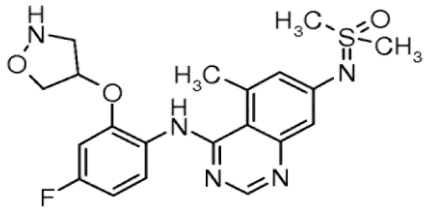
Ejemplo 7.17



A una mezcla de 50 mg (0,11 mmol) del ejemplo 1.39 y DCM se añaden 25 mg (0,15 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche, se diluye con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con DCM. Las fases orgánicas se evaporan mezcladas y el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 28 mg (45%), ESI-MS: m/z = 461 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,44 min (HPLC-Q)

Ejemplo 7.18



Etapa 1:

A una mezcla de 0,6 g (4,8 mmol) de hidrocloruro de isoxazolidin-4-ol, 1,7 ml (12 mmol) de trietilamina y DCM se añaden 2,6 g (12 mmol) de Boc_2O. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche, se diluye con agua y EtOAc. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora y el residuo se purifica por HPLC dando lugar al 4-hidroxiisoxazolidina- 2-carboxilato de terc-butilo.

Rendimiento: 95 mg (11%), ESI-MS: m/z = 190 $(M+H)^+$

Etapa 2:

A una mezcla de 0,4 g (2,11 mmol) de 4-hidroxiisoxazolidina-2-carboxilato de terc-butilo, piridina, DCM y una cantidad catalítica de DMAP, se añaden 0,6 g (2,54 mmol) de cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche, se lava con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y agua, se seca y se evapora, y el residuo se purifica por FC dando lugar al 4-(3-nitrofenil)sulfoniloxiisoxazolidina-2- carboxilato de terc-butilo.

Rendimiento: 0,2 g (10%), ESI-MS: m/z = 392 $(M+NH_4)^+$

Etapa 3:

Una mezcla de 0,2 g (0,21 mmol) de 4-(3-nitrofenil)sulfoniloxiisoxazolidina-2-carboxilato de terc-butilo, 0,1 g (0,26 mmol) del compuesto intermedio VI.1, 0,1 g (0,256 mmol) de Cs_2CO_3 y DMPU se agita a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se separa y se evapora. El residuo se purifica por HPLC dando lugar al 4-[2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ6-sulfaniliden]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluorofenoxi] isoxazolidina-2-carboxilato de terc-butilo como la sal de TFA. Rendimiento: 80 mg (58%), ESI-MS: m/z = 532 $(M+H)^+$

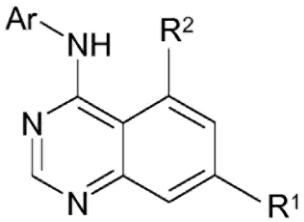
Etapa 4:

Una mezcla de 80 mg (0,124 mmol) de la sal de TFA del 4-[2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ^6-sulfaniliden]amino]-5-metil-quinazolin- 4-il]amino]-5-fluoro-fenoxi]isoxazolidina-2-carboxilato de terc-butilo, HCl 4 M en dioxano y DCM se agita a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 40 mg (59%), ESI-MS: m/z = 432 $(M+H)^+$, R_t (HPLC): 0,69 min (HPLC-B).

REIVINDICACIONES

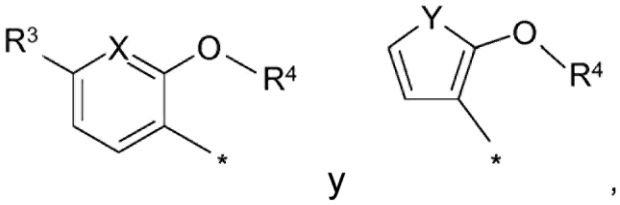
1. Un compuesto de fórmula



I,

en la que

Ar se selecciona del grupo que consiste en:



y

en los que X es CH o N;

Y es S, O o NH;

R^3 es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH_2; y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

a) cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquenilo C_{3-7},

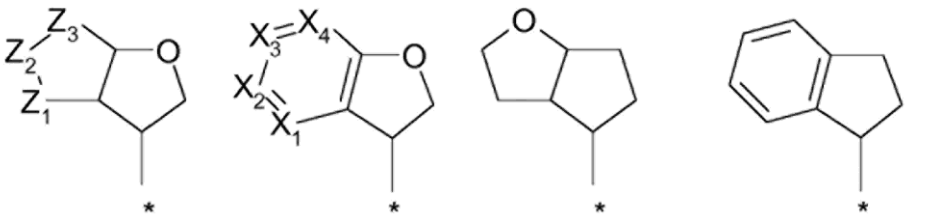
que puede estar cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NHC(=O)-(alquilo C_{1-3}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-(alquilo C_{1-3}), alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F, cicloalquilo C_{3-7}, -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -O-alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}) y -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$;

b) cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3}, en el que en el resto cicloalquilo, uno o dos grupos metilenos se sustituyen por un grupo independientemente seleccionado de -C(=O)-, O, S, SO, SO_2 o NR^7,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -SO_2-(alquilo C_{1-3}), -SO_2-NH-(alquilo C_{1-3}), -SO_2-N(alquilo C_{1-3})$_2$, o

alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH o heterociclilo; y

c) un biciclo seleccionado de:



y

en los que

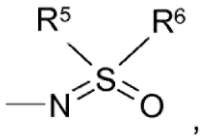
Z1, Z_2 y Z_3 se seleccionan independientemente entre O y CR^8R^9, con la condición de que o bien Z1, Z_2 y Z_3 son todos CR^8R^9 o que uno de Z1, Z_2 y Z_3 es O y el resto de Z1-Z_3 son CR^8R^9,

en el que R^8 es H, halógeno, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y

R^9 es H o alquilo C_{1-3}; y

en los que uno de X_1, X_2, X_3 y X_4 es N y los otros tres de X_1, X_2, X_3 y X_4 son CH;

R^1 es



,

en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, -O-heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo y arilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4});

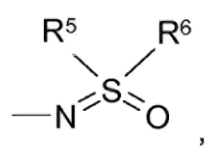
y en el que R^5, R^6 y los heterociclos formados por R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH_2, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-NH_2, -NHC(= O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH_2, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}); -SO-(alquilo C_{1-4}) o -SO_2-(alquilo C_{1-4}); y

R^2 es halógeno, CN, OH, NH_2, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, azetidinilo, oxetanilo, -O-alquilo C_{1-3}, -O-ciclopropilo, -O-azetidinilo, -S-alquilo C_{1-3}, -S-ciclopropilo o -S-azetidinilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

en el que, si no se especifica de otra forma, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores puede estar sustituido con 1 a 3 F;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



,

en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo,

en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) cicloalquilo C_{3-7}, tetrahidropiranilo, piridinilo, y fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

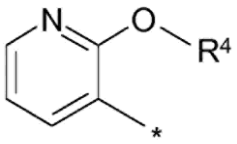
en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}),-C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4});

y en el que R^5, R^6 y los heterociclos formados por R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con F, Cl, Br, CN, OH, NH_2, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-NH_2, -NHC(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH_2, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -N(µalquil C_{1-4})-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquil C_{1-4})-NHC(=O)-(alquilo C_{1-4}), -SO-(alquilo C_{1-4}) o -SO_2-(alquilo C_{1-4}),

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-3}, -O-alquilo C_{1-3} y -S-alquilo C_{1-3}, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F, o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en:

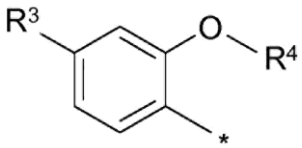


,

en el que R^4 es como se define en la reivindicación 1,

o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en:



,

en el que R^3 es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH_2; y

R^4 es como se define en la reivindicación 1,

o una sal del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^3 es F, o una sal del mismo.

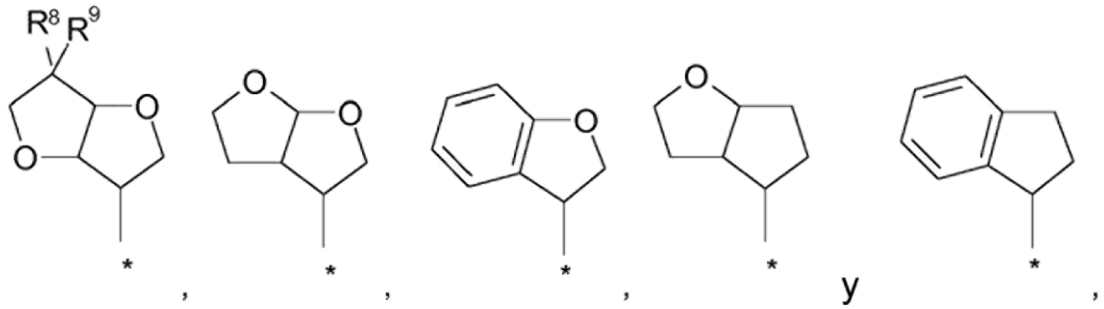
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

a) cicloalquilo C_{3-6}, que está opcionalmente sustituido con un F, CN, OH, CH_3, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-CH_3, alquilo C_{1-3}, -O-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}) o -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ y puede estar adicionalmente sustituido con un F o CH_3;

b) cicloalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con un CH_3, en el que en el resto cicloalquilo, un grupo metileno se sustituye por O, S, o NR^7 y un segundo metileno se puede sustituir por O o -C(=O)-,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -SO_2-CH_3 o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH u oxadiazolilo; y

c) un biciclo seleccionado de:



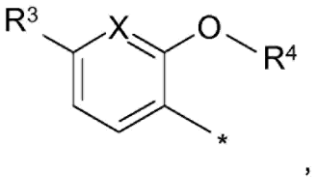
y

en el que R^8 es H, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y R^9 es H o CH_3;

o una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Ar se selecciona del grupo que consiste en:



en el que X es CH o N;

R^3 es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH_2; y

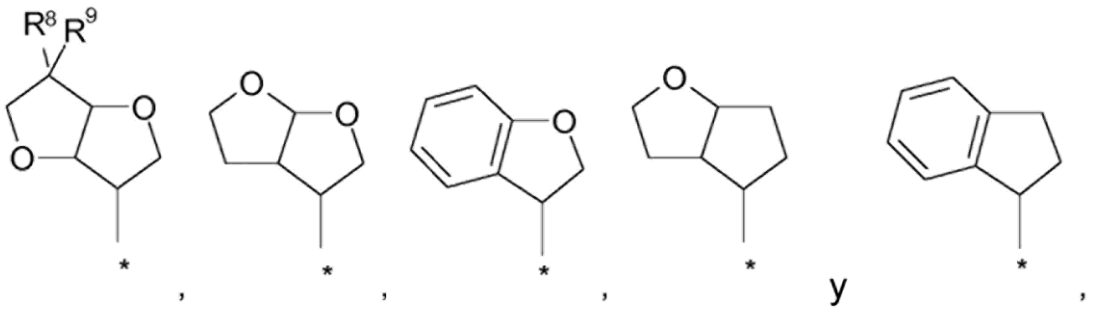
R^4 se selecciona de un grupo que consiste en:

a) cicloalquilo C_{3-6}, que está opcionalmente sustituido con un F, CN, OH, CH_3, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-CH_3, alquilo C_{1-3}, -O-(alquilo C_{1-3}) o -C(=O)-NH_2, y puede estar adicionalmente sustituido con un F o CH_3;

b) cicloalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con un CH_3, en el que en el resto cicloalquilo, un grupo metileno se sustituye por O, S, o NR^7 y un segundo grupo metileno se sustituye por O o -C(=O)-,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -SO_2-CH_3 o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH u oxadiazolilo; y

c) un biciclo seleccionado de:

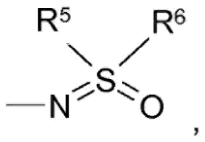


y

en el que R^8 es H, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y

R^9 es H o CH_3;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo y fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}) o fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3};

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

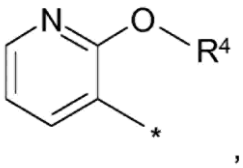
en el que R^N es H, CH_3, -C(=O)-CH_3, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(CH_3)$_2$ o -C(=O)-NH-CH_3; y

R^2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-2}, ciclopropilo, -CH=CH_2 y -O-alquilo C_{1-2}, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 F;

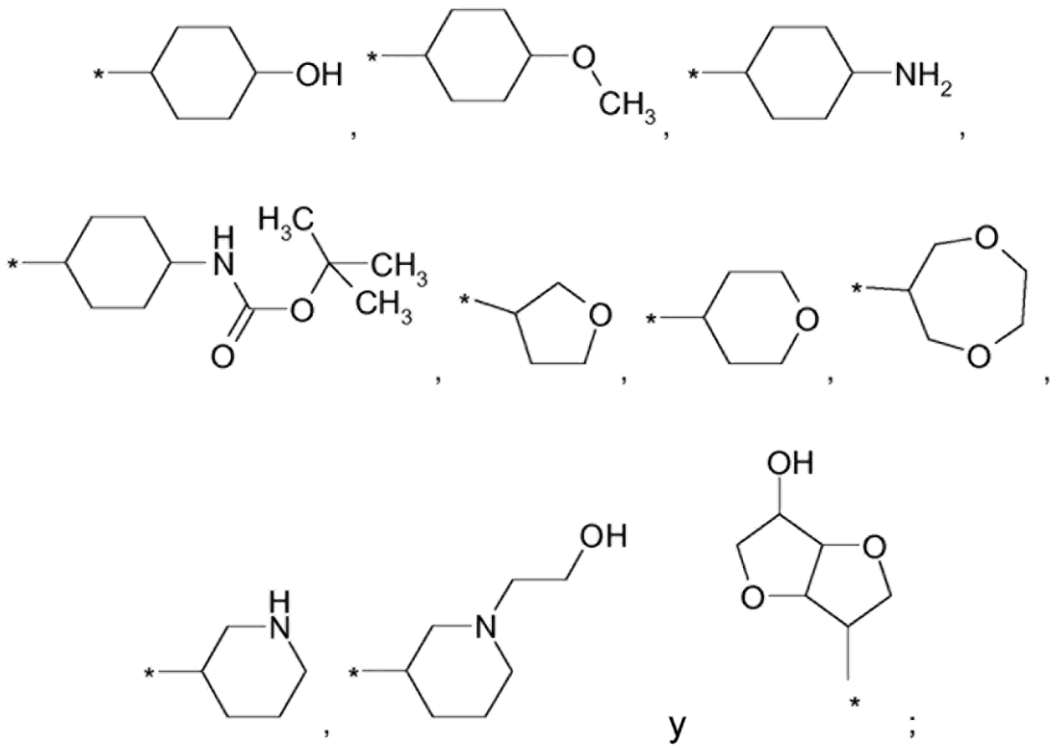
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

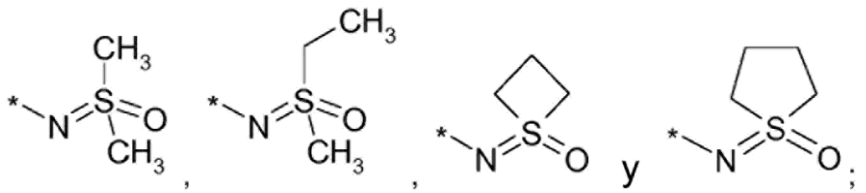
en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^4 se selecciona del grupo R^4-G5b que consiste en:



R1 se selecciona del grupo que consiste en:

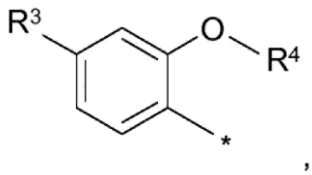


R_2 es F, Cl o CH_3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^3 es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH_2; preferiblemente, R_3 es F; y

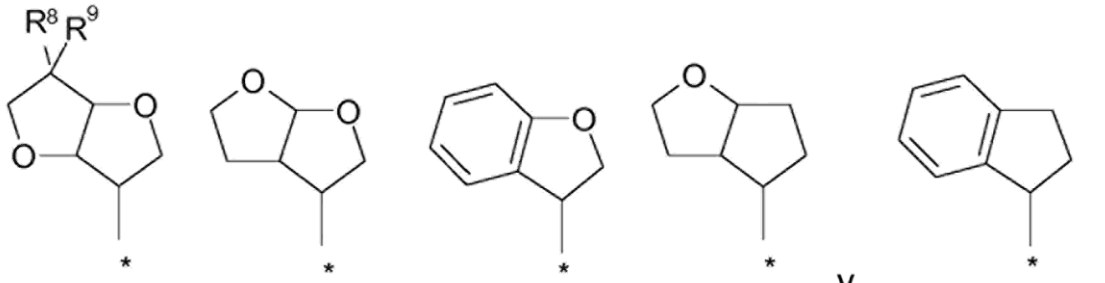
R^4 se selecciona de un grupo que consiste en:

a) cicloalquilo C_{3-6}, que está opcionalmente sustituido con un F, CN, OH, CH_3, CF_3, NH_2, -NH(alquilo C_{1-3}), -N(alquilo C_{1-3})$_2$, -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-SO_2-CH_3, alquilo C_{1-3}, -O-(alquilo C_{1-3}) o -C(=O)-NH_2, y puede estar sustituido adicionalmente con un F o CH_3;

b) cicloalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido con un CH_3, en el que en el resto cicloalquilo, un grupo metileno se sustituye por O, S, o NR^7 y un segundo grupo metileno se puede sustituir por O o -C(=O)-,

en el que R^7 es H, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -SO_2-CH_3 o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 F y/o un CN, OH u oxadiazolilo; y

c) un biciclo seleccionado de:

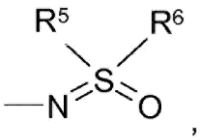


y

en el que R^8 es H, OH, CN o -O-(alquilo C_{1-3}); y

R^9 es H o CH_3;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo y fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}) o fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3};

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

en el que R^N es H, CH_3, -C(=O)-CH_3, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(CH_3)$_2$ o -C(=O)-NH-CH_3; y

R^2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-2}, ciclopropilo, -CH=CH_2 y -O-alquilo C_{1-2}, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 F;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que además comprende un agente terapéutico adicional.

14. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente antidiabético, un agente reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplásico o un agente antiobesidad.

15. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la inhibición de actividad de la actividad de quinasa de MNK1 o MNK2 (MNK2a, MNK2b) o variantes de las mismas.

16. Compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente

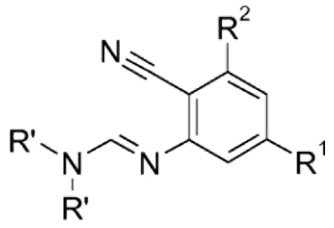
aceptable del mismo, para usar en la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus consiguientes complicaciones y enfermedades.

17. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas de metabolismo de hidratos de carbono y/o lípidos y sus consiguientes complicaciones y trastornos.

18. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la profilaxis o terapia de la diabetes.

19. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, para la administración concomitante o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.

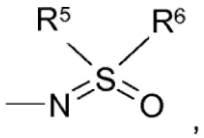
20. Un compuesto de fórmula



(II),

en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, y un grupo de fórmula



,

en la que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, -O-heterociclilo, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, y arilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F,

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros, que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4});

y en el que R^5, R^6 y los heterociclos formados por R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH_2, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-NH_2, -NHC(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -NH-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH_2, -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-NH-(alquilo C_{1-4}), -N(alquil C_{1-4})-C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquil C_{1-4})-NH-C(=O)-(alquilo C_{1-4}), -SO-(alquilo C_{1-4}) o -SO_2-(alquilo C_{1-4});

R^2 se selecciona del grupo R^2-G1 que consiste en halógeno, CN, OH, NH_2, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, cicloalquilo C_{3-7}, azetidinilo, oxetanilo, -O-alquilo C_{1-3}, -O-ciclopropilo, -O-azetidinilo, -S-alquilo C_{1-3}, -S-ciclopropilo o -S-azetidinilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

R' son iguales o diferentes entre sí y son cada uno alquilo C_{1-4},

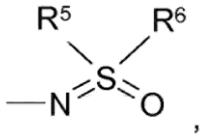
o ambos grupos R' están conectados y junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

en el que, si no se especifica de otra forma, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores puede estar sustituido con 1 a 3 F;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 20, en el que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-4}, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C_{1-3}), -O-cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo,

en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) cicloalquilo C_{3-7}, tetrahidropiranilo, piridinilo, y fenilo; y

R^6 es alquilo C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

o en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de azufre al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4 a 7 miembros que además del átomo de azufre puede contener un O, S o NR^N,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con OH o -O-CH_3; y

en el que R^N es H, alquilo C_{1-3}, -C(=O)-(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(=O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$ o -SO_2(alquilo C_{1-4}):

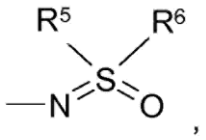
R^2 es F, Cl, Br, alquilo C_{1-3}, CF_3, -OCH_3 o ciclopropilo; y

cada R' se selecciona independientemente de metilo y etilo;

o una sal del mismo.

22. Un compuesto de fórmula II de acuerdo con la reivindicación 21, en el que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en el que R^5 es alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o fenilo,

en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-CH_3 o fenilo; y

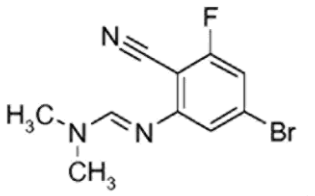
R^6 es metilo o etilo;

R^2 es F, Cl, Br, alquilo C_{1-3}, CF_3, -OCH_3 o ciclopropilo; y

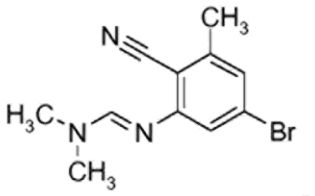
cada R' es metilo;

o una sal del mismo.

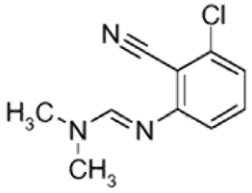
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 que tiene la siguiente estructura:



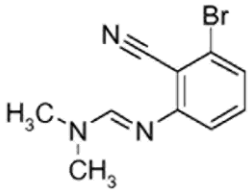
,



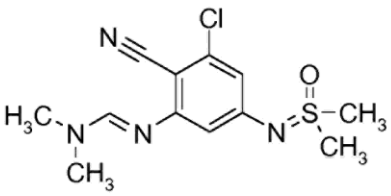
,



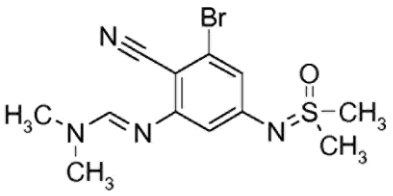
,



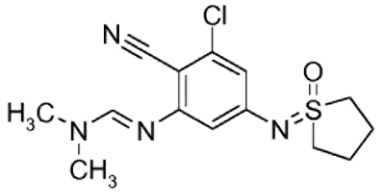
,



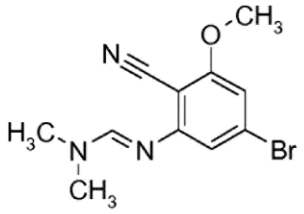
,



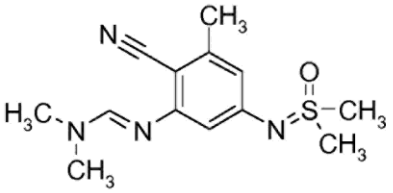
,



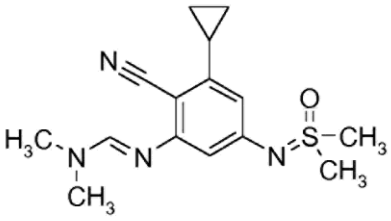
,



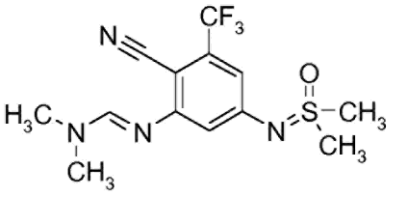
,



,



y



.