

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 718**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2020** **PCT/CN2020/073859**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2020** **WO20156459**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2020** **E 20748342 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3919498**

54 Título: **Derivado de pirrolopirimidina y uso del mismo**

30 Prioridad:

01.02.2019 CN 201910106140
26.06.2019 CN 201910572538

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
27.11.2024

73 Titular/es:

**WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG
RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER
LIMITED COMPANY (100.0%)**
**Room 705-2, Building C7, No. 666 Gaoxin
Road, Wuhan East Lake Hi-Tech Development
Zone**

72 Inventor/es:

ZHANG, XUEJUN;
YE, DABING;
LI, LIE;
SHEN, JIE;
DING, XIAOHUA;
SUN, HONGNA;
LIU, ZHE;
ZANG, YANG y
WEI, YONGGANG

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 989 718 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirrolopirimidina y uso del mismo

Campo

5 La presente divulgación pertenece al campo de la biomedicina, específicamente, la presente divulgación se relaciona con derivados de pirrolopirimidina, y más específicamente, la presente divulgación se relaciona con derivados de pirrolopirimidina, métodos para preparar los derivados de pirrolopirimidina, y uso de los derivados de pirrolopirimidina en la preparación de medicamentos.

Antecedentes

10 La autotaxina (abreviada como ATX) es una glicoproteína secretada con actividad fosfodiesterasa (PDE), y es miembro de la familia de las pirofosfatasa/fosfodiesterasas extracelulares (ENPP). Así, la autotaxina también se denomina ENPP2. La ATX también tiene actividad lisofosfolipasa D (LysoPLD) y puede hidrolizar la lisofosfatidilcolina (LPC) en ácido lisofosfatídico (LPA) con actividad biológica. El LPA es un mediador lipídico intracelular que afecta a muchos procesos biológicos y bioquímicos.

15 Los estudios han indicado que, en condiciones patológicas, puede reducirse un nivel de LPA mediante la inhibición de ATX, proporcionando así beneficios terapéuticos para necesidades clínicas no cubiertas, incluyendo cáncer, anidamiento de linfocitos, inflamación crónica, dolor neuropático, fibrosis, trombosis y prurito colestásico, o enfermedades fibróticas que son inducidas, mediadas y/o propagadas a través de un nivel elevado de LPA y/o una activación de ATX.

20 La sobreexpresión de la vía de señalización ATX-LPA puede observarse en diversas afecciones inflamatorias. Por ejemplo, los efectos proinflamatorios del LPA incluyen la desgranulación de los mastocitos, la contracción de las células musculares lisas y la liberación de citoquinas de las células dendríticas. Como manifestación de su papel general en la inflamación, se observó la sobreexpresión de la vía de señalización ATX-LPA en un modelo de bolsa de aire de carragenina de ratón, que se adopta para desarrollar fármacos antiinflamatorios, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa para la artritis (Hidenobu Kanda, Rebecca Newton, Russell Klein et al., Autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, promotes the entry of lymphocytes into secondary lymphoid organs[J] Nature Immunology. 2008, 9(4):415-423.). Además, se ha observado una reducción de LPA en plasma y en bolsa de aire en un modelo de bolsa de aire de carragenina de rata utilizando un inhibidor de ATX, lo que confirma el papel de ATX como principal fuente de LPA durante la inflamación. Como otra función general en las enfermedades inflamatorias, se ha confirmado un "efecto sinérgico" entre el LPA y las quimiocinas de migración de linfocitos. Se puede encontrar una alta expresión de ATX en focos de inflamación crónica. Se ha confirmado que el anidamiento de las células T a los tejidos linfáticos se inhibe mediante la inyección intravenosa de la ATX inactivada, lo que puede conseguirse compitiendo con la ATX endógena y ejerciendo un efecto negativo dominante. En algunos casos, la ATX facilita la entrada de linfocitos en los órganos linfoides. Por lo tanto, los inhibidores de ATX pueden bloquear la migración de linfocitos a 35 órganos linfoides secundarios y son beneficiosos en enfermedades autoinmunes.

40 En la artritis reumatoide, se ha confirmado que la expresión de ATX está aumentada en los fibroblastos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide (RA), y la eliminación de la expresión de ATX en las células mesenquimales (incluidos los fibroblastos sinoviales) produce un debilitamiento de los síntomas en un modelo de ratón de artritis reumatoide. Así pues, el papel de la autotaxina en la artritis reumatoide ha quedado plenamente establecido.

45 El LPA también puede sobreexpresar las proteínas relacionadas con el dolor a través del LPA₁, que es uno de sus receptores homólogos. Una inhibición dirigida contra la biosíntesis de LPA mediada por ATX puede servir como mecanismo para prevenir el dolor neuropático causado por lesiones nerviosas, como el dolor asociado a la osteoartritis. Se ha observado que los inhibidores de la autotaxina reducen el LPA y la PGE₂ y también alivian el dolor inflamatorio. También ha indicado a través de la investigación que la inhibición dirigida contra la biosíntesis de LPA mediada por ATX puede ser un nuevo mecanismo para prevenir el dolor neuropático causado por el daño nervioso.

50 Tras remitir la inflamación y repararse el daño tisular, el tejido suele recuperar su estado original. La reparación excesiva e incontrolada de los tejidos puede dar lugar a lo que comúnmente se conoce como fibrosis. La fibrosis se caracteriza por un depósito excesivo de componentes de la matriz extracelular y un crecimiento excesivo de fibroblastos. La fibrosis puede producirse en todos los tejidos, pero es especialmente frecuente en órganos que sufren con frecuencia daños químicos y biológicos, como los pulmones, la piel, el tubo digestivo, los riñones y el hígado. La fibrosis suele perjudicar gravemente las funciones normales de los órganos.

55 En algunos casos, el LPA estimula la proliferación de las células estrelladas hepáticas a la vez que inhibe la síntesis de ADN en los hepatocitos. Un nivel de LPA y una actividad de ATX en suero son elevados en pacientes con hepatitis C crónica. En la sangre de conejos con diferentes lesiones hepáticas, una concentración de LPA en plasma y una actividad de ATX en suero son relativamente mayores en la fibrosis hepática inducida por

tetracloruro de carbono. La concentración plasmática de LPA y la actividad sérica de ATX aumentan con la gravedad de las diferentes lesiones hepáticas.

La fibrosis pulmonar es el cambio de etapa terminal de un gran grupo de enfermedades pulmonares, que se caracterizan por la proliferación de fibroblastos y la acumulación de una gran cantidad de matriz extracelular acompañada de daño inflamatorio y destrucción de la estructura tisular, es decir, anomalía estructural (formación de cicatrices) causada por una reparación anormal tras el daño de los tejidos alveolares normales. Cuando el daño pulmonar se atribuye a diversas causas, los tejidos intersticiales segregarán colágeno para su reparación. Si se repara en exceso, es decir, la proliferación excesiva de fibroblastos y la acumulación de matriz extracelular, se desarrollará la fibrosis pulmonar.

La señal de LPA tiene el efecto de promover la fibrosis en células epiteliales, células endoteliales y fibroblastos específicamente a través del receptor LPA₁; la delección genética de este receptor reduce la apoptosis de células epiteliales, la fuga vascular y la acumulación de fibroblastos en el modelo de fibrosis pulmonar.

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es una neumonía intersticial crónica, progresiva y fibrótica de etiología desconocida, caracterizada por una alveolitis difusa y trastornos estructurales alveolares, que se revela típicamente como una neumonía intersticial ordinaria en las imágenes y en la histología patológica. A medida que avanza la enfermedad, el tejido pulmonar del paciente se vuelve más grueso y duro, lo que da lugar a cicatrices permanentes, o el pulmón del paciente tiene aspecto de panal, también llamado "pulmón de panal" o "pulmón de luffa". Esta enfermedad crónica progresiva provocará un deterioro irreversible y continuo de la función pulmonar. El 50% de los pacientes pueden tener una supervivencia media de sólo 2.8 años desde que se les diagnosticó. Así, la fibrosis pulmonar idiopática también se denomina "enfermedad tumoral" En la actualidad, los tratamientos farmacológicos existentes presentan problemas como muchas reacciones adversas y escasos efectos terapéuticos; y los tratamientos no farmacológicos incluyen principalmente el trasplante de pulmón, pero el trasplante de órganos es caro y limitado en recursos, y conlleva ciertos riesgos clínicos.

Existen pruebas que demuestran que la proliferación y contracción de fibroblastos y la secreción de matriz extracelular estimuladas por el LPA promueven la proliferación fibrosa en otras enfermedades de las vías respiratorias, como la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar intersticial, así como la fibrosis peribronquial en el asma grave. El LPA interviene en la enfermedad pulmonar intersticial fibrosa y en la bronquiolitis obliterante, en las que aumentan tanto el colágeno como los miofibroblastos. Los estudios relacionados con la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) han indicado que el nivel de LPA en el fluido de lavado broncoalveolar de los pacientes está aumentado. Otras investigaciones sobre la eliminación de LPA₁ y los inhibidores han revelado que el LPA desempeña un papel clave en el proceso de fibrosis pulmonar, lo que se complementa con la investigación mediante ratones con eliminación específica de células que carecen de ATX en células epiteliales bronquiales y macrófagos. Se ha indicado que los ratones eran menos sensibles al modelo de fibrosis pulmonar. El papel del LPA en otras enfermedades fibrosantes (riñón y piel) se basa en observaciones similares. El papel del LPA en la remodelación pulmonar está relacionado con los efectos del LPA tanto en los fibroblastos pulmonares (a través del LPA₁) como en las células epiteliales (a través del LPA₂). Se ha indicado que el LPA₂ desempeña un papel fundamental en la activación del TGFβ en las células epiteliales en el caso de los trastornos de fibrosis. Las funciones del LPA en la remodelación y la fibrosis están relacionadas con la COPD, la IPF y el asma, y la remodelación pulmonar, como resultado a largo plazo, limitará la función pulmonar. Por último, en lo que respecta a las enfermedades pulmonares, la ATX es uno de los tres principales loci de rasgos cuantitativos que parecen estar asociados a diferencias en la función pulmonar de los ratones.

El estudio encontró que la concentración de LPA aumenta en plasma y ascitis en pacientes con cáncer de ovario en fases tempranas y tardías. El elevado nivel de LPA y los cambios en la expresión y respuesta de los receptores de LPA pueden ser una de las causas de la aparición, progresión o desenlace del cáncer de ovario. El LPA también está asociado al cáncer de próstata, mama, melanoma, cabeza y cuello, intestino, cerebro y tiroides. El LPA interviene en la proliferación de las células tumorales y en la invasión de los tejidos adyacentes, lo que conduce a la metástasis. Estos procesos biológicos y patobiológicos se inician mediante la activación de receptores acoplados a proteínas G con LPA. El nivel de LPA puede reducirse inhibiendo las enzimas que intervienen en la biosíntesis del LPA, como la ATX, para el tratamiento de pacientes con tumores.

En el proceso de angiogénesis, ATX y otros factores angiogénicos juntos conducen a la angiogénesis. El tumor puede nutrirse a través de la angiogénesis durante el crecimiento tumoral. En consecuencia, un importante punto de partida para el tratamiento del cáncer y los tumores es inhibir la angiogénesis.

La Solicitud de patente WO2014202458A1 cita los efectos de la señalización ATX-LPA en diferentes condiciones fisiopatológicas, tales como enfermedades proliferativas, dolor neuropático, inflamación, enfermedades autoinmunes, fibrosis, rastreo de linfocitos en ganglios linfáticos, obesidad, diabetes o formación de vasos sanguíneos en embriones.

En la actualidad, se han realizado ciertos progresos en los tratamientos del cáncer, las enfermedades de fibrosis, las enfermedades proliferativas, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, las

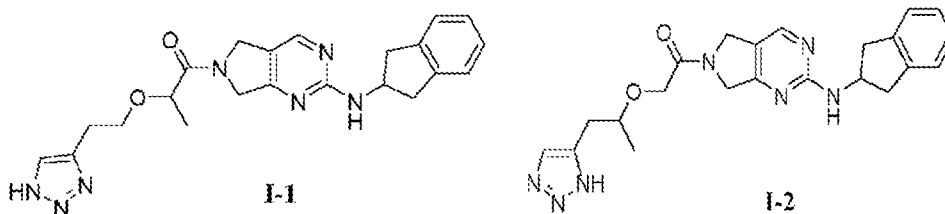
enfermedades respiratorias, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos dermatológicos y/o las enfermedades relacionadas con la angiogénesis anormal, pero siguen siendo insuficientes. Los fármacos terapéuticos para la IPF comercializados actualmente son la Pirfenidona y el Nintedanib. La pirfenidona puede provocar lesiones hepáticas (tales como insuficiencia hepática, ictericia), reacciones de hipersensibilidad (tales como hinchazón facial, edema laríngeo, disnea, sibilancias, etc.) y reacciones gastrointestinales graves, y los ensayos de fotogenotoxicidad demostraron que puede causar anomalías estructurales de los cromosomas y puede provocar cáncer de piel en caso de exposición a la luz. Nintedanib tiene reacciones adversas como diarrea, náuseas y dolor abdominal, la incidencia de reacciones gastrointestinales puede ser tan alta como 50%, y las reacciones adversas comunes de los mismos incluyen pérdida de peso, pérdida de apetito, daño hepático y sangrado, etc. Entre los pacientes que toman pirfenidona y nintedanib, la probabilidad de interrupción por acontecimientos adversos graves fue del 20.9% y el 26.3%, respectivamente (Toby M Maher, et al. Rationale, design and objectives of two phase III, randomised, placebocontrolled studies of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, in idiopathic pulmonary fibrosis (ISABELA 1 and 2)[J]. BMJ Open Respiratory Research. 2019, 21;6(1).). La calidad de vida de los pacientes con IPF se verá gravemente afectada, mientras que ni Pirfenidona ni Nintedanib consiguen mejorar la calidad de vida de los pacientes en los ensayos clínicos. Aunque estos dos fármacos pueden mejorar los resultados generales, sólo pueden retrasar el curso de la enfermedad, pero no revertir la fibrosis pulmonar. En este sentido, los pacientes con fibrosis pulmonar específica grave pueden no beneficiarse de ella. GLPG-1690, como uno de los medicamentos para el tratamiento de la IPF que se está desarrollando en la actualidad y que ha progresado rápidamente, muestra una tendencia a revertir el curso de la enfermedad, pero tiene los problemas de la baja actividad enzimática, la gran dosificación de la medicación clínica y el escaso cumplimiento de la medicación.

Por lo tanto, las terapias existentes en la actualidad siguen siendo insatisfactorias. Todavía hay un gran número de pacientes que necesitan nuevos tratamientos con mayor actividad y mejor eficacia, que puedan ralentizar en mayor medida o incluso invertir el curso de la enfermedad, mejorar el cumplimiento de la medicación y permitir que más pacientes con fibrosis pulmonar idiopática se beneficien de ella.

Resumen

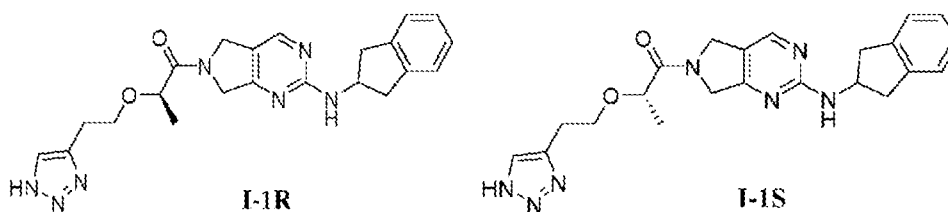
La presente divulgación tiene por objeto proporcionar un compuesto que pueda inhibir eficazmente la ATX y pueda utilizarse como mejora o sustitución de los medicamentos o inhibidores de ATX existentes.

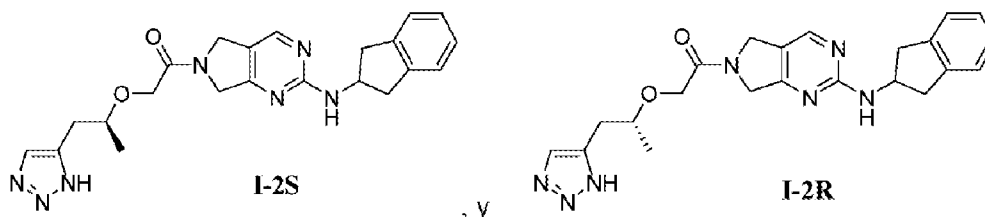
En un primer aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona un compuesto, que es un compuesto representado por la Fórmula I-1 o I-2, o un mesómero, un racemato, un tautómero, un estereoisómero, un hidrato, un solvato, o una sal del compuesto representado por la Fórmula I-1 o I-2,



De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, el compuesto mencionado puede tener además al menos una de las siguientes características técnicas adicionales.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el compuesto es uno de los siguientes compuestos; o el compuesto es un mesómero, un racemato, un tautómero, un estereoisómero, un hidrato, un solvato, o una sal de uno de los siguientes compuestos:





De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, la sal incluye sales farmacéuticamente aceptables y es al menos una seleccionada entre ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido algínico, ácido antranílico, ácido canfórico, ácido cítrico, ácido vinilsulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido furoico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido isetionico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido múxico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido malónico, ácido 2-hidroxipropiónico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido cítrico, lisina, arginina, ácido aspártico, ácido cinámico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico. Los expertos en la materia pueden entender que, además de las sales farmacéuticamente aceptables, también pueden utilizarse otras sales en la presente divulgación, actuando como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o para identificar, caracterizar o purificar los compuestos de la presente divulgación.

En un segundo aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica. De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, la composición farmacéutica incluye el compuesto mencionado como ingrediente activo.

En un tercer aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona el compuesto antes mencionado o la composición farmacéutica antes mencionada para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir al menos uno seleccionado entre cáncer, enfermedad metabólica, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad de fibrosis, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de proliferación, enfermedad inflamatoria, dolor, enfermedad autoinmune, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, trastorno dermatológico y/o enfermedad anormal relacionada con la angiogénesis.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el uso puede incluir además al menos una de las siguientes características técnicas adicionales.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el mencionado compuesto o la mencionada composición farmacéutica es para uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir al menos uno seleccionado entre diabetes tipo II, esteatohepatitis no alcohólica, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor relacionado con osteoartritis, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática o fibrosis renal.

En un cuarto aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una combinación de fármacos. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, la combinación de fármacos incluye: el compuesto mencionado o la composición farmacéutica mencionada; y un fármaco adicional para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con ATX.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el compuesto o la composición farmacéutica de la presente divulgación puede utilizarse para proporcionar a los pacientes que lo necesiten fármacos o regímenes de tratamiento clínico mejores y más eficaces. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una serie de inhibidores de ATX con estructuras novedosas, mejores propiedades farmacocinéticas, mejor eficacia y buena farmacogenicidad, capaces de tratar eficazmente enfermedades o trastornos relacionados con ATX. Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

La presente divulgación relaciona además el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación de fármacos de la presente divulgación para su uso en el tratamiento o prevención de al menos uno seleccionado entre cáncer, enfermedad metabólica, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad de fibrosis, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de proliferación, enfermedad inflamatoria, dolor, enfermedad

autoinmune, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, trastorno dermatológico y/o enfermedad anormal relacionada con la angiogénesis.

Definiciones y explicaciones de los términos

- 5 A menos que se indique lo contrario, las definiciones de grupos y términos descritos en la especificación y las reivindicaciones incluyen definiciones reales, definiciones de ejemplo, definiciones preferidas, definiciones registradas en tablas y definiciones de compuestos específicos en los ejemplos, etc., que pueden combinarse e integrarse arbitrariamente entre sí. Las definiciones de grupo y las estructuras compuestas que se combinen e integren deben entrar dentro del ámbito de la presente divulgación.
- 10 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin exceso de toxicidad, irritación, reacciones alérgicas u otros problemas o complicaciones dentro del ámbito de un juicio médico fiable, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.
- 15 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido o base no tóxicos, incluidas las sales de ácidos y bases inorgánicos, así como de ácidos y bases orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales metálicas formadas por Al, Ca, Li, Mg, K, Na y Zn. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, incluyendo sales orgánicas formadas por aminas naturales sustituidas o no sustituidas, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, sales orgánicas formadas por amonio, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, dimetiletanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, cafeína, procaína, colina, betaína, benetamina penicilina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purina, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina o resina de poliamina. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos incluyen, pero no se limitan a, las sales orgánicas formadas por ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, etc.
- 25 Además de las sales farmacéuticamente aceptables, pueden adoptarse otras sales en la presente divulgación, y pueden servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables o pueden utilizarse para identificar, caracterizar o purificar los compuestos de la presente divulgación.
- 30 El término "estereoisómero" se refiere a un isómero producido por una disposición espacial diferente de los átomos en la molécula. Las definiciones y reglas de estereoquímica utilizadas en la presente divulgación siguen en general "McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984)", S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Book Company, New York; and "Stereochemistry of Organic Compounds", Eliel, E. and Wilen, S., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. El compuesto de la presente divulgación puede contener un centro de asimetría o un centro quiral, por lo que pueden existir diferentes formas estereoisoméricas. Todas las formas estereoisoméricas del compuesto de la presente divulgación, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isómeros geométricos (o conformacionales), y mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, estarán dentro del alcance de la presente divulgación.
- 35 Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, son capaces de girar un plano de luz plano-polarizada. Cuando se describen compuestos ópticamente activos, los prefijos *D* y *L*, o *A* y *S* se utilizan para denotar las configuraciones absolutas de la molécula con respecto a uno o más centros quirales. Los prefijos *D* y *L*, o (+) y (-) son símbolos utilizados para especificar una rotación de la luz polarizada plana causada por un compuesto, donde (-) o *L* indica que el compuesto es levógiro, y el prefijo (+) o *D* indica que el compuesto es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, salvo que estos estereoisómeros son imágenes especulares entre sí. Los estereoisómeros específicos pueden denominarse enantiómeros, y una mezcla de tales isómeros se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros en 50:50 se denomina mezcla racémica o racemato, que puede darse cuando no hay estereoselectividad o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico.
- 40 De acuerdo con la selección de materias primas y métodos, el compuesto de la presente divulgación puede existir en forma de uno de los posibles isómeros o una mezcla de los mismos, por ejemplo, como un isómero óptico puro, o como una mezcla de isómeros tales como isómero racémico y mezcla diastereoisomérica, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. El isómero(*R*)- o(*S*)- ópticamente activo puede prepararse utilizando sintrones quirales o preparaciones quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden tener una configuración *E* o *Z*; si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una conformación *cis* o *trans*.
- 45 Cuando el enlace con un carbono quiral en la fórmula de la presente divulgación se representa en línea recta, debe entenderse que las dos configuraciones (*R*) y(*S*) del carbono quiral y tanto el compuesto enantioméricamente puro resultante como la mezcla están incluidos en el ámbito definido por la fórmula

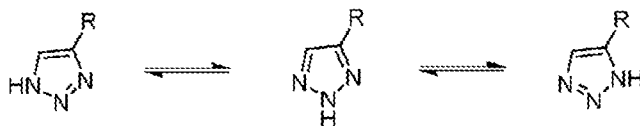
general. La presentación esquemática del racemato o compuesto enantiomérico puro aquí presente procede de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. A menos que se especifique lo contrario, el enlace en cuña y el enlace discontinuo se utilizan para representar la configuración absoluta de un estereocentro.

Los compuestos de la presente divulgación que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden separarse en una forma ópticamente activa o en una forma racémica. La resolución de una mezcla racémica de un compuesto puede llevarse a cabo con cualquiera de los diversos métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos incluyen la recrystalización fraccionada utilizando ácidos de resolución quirales, que son ácidos orgánicos formadores de sales ópticamente activas. Por ejemplo, los agentes de resolución adecuados para la recrystalización fraccionada son ácidos ópticamente activos, como el ácido tartárico, el ácido diacetil tartárico, el ácido dibenzoil tartárico, el ácido mandélico, el ácido málico, el ácido láctico o diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, como las formas *D* y *L* del ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para la cristalización fraccionada incluyen α -metil-bencilamina en una forma estereoisomérica pura (por ejemplo, las formas *S* y *R* o una forma diastereomérica pura), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, etc. La resolución de la mezcla racémica también puede llevarse a cabo eluyendo una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). También pueden emplearse la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los expertos en la materia pueden seleccionar el método específico, las condiciones de elución y las columnas cromatográficas en función de las estructuras de los compuestos y de los resultados experimentales. Además, materiales de partida o reactivos ópticamente activos puros con configuración sabida también puede ser utilizado para obtener cualquier enantiómero o diastereómero de los compuestos descritos en la presente divulgación a través síntesis estereoorgánica.

Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N o similares también pueden estar presentes en los compuestos aquí descritos, y todos estos isómeros estables se consideran en la presente divulgación. Cuando el compuesto aquí descrito contiene un doble enlace etilénico, dicho doble enlace incluye isómeros geométricos *E* y *Z*, a menos que se especifique lo contrario.

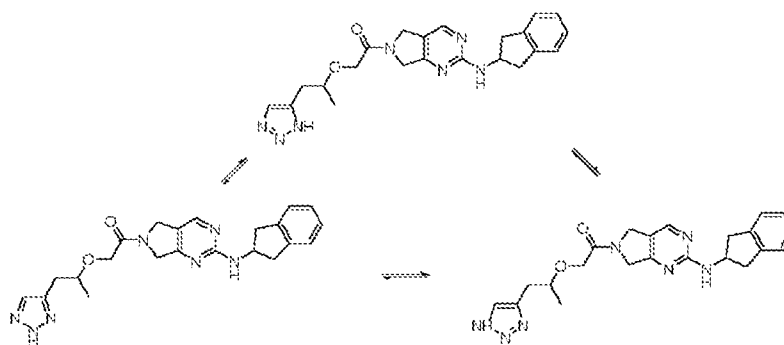
El término "tautómero" se refiere a un isómero de un grupo funcional resultante de un movimiento rápido de un átomo entre dos posiciones en una molécula. El compuesto de la presente divulgación puede presentar tautomería. Los compuestos tautoméricos pueden estar presentes en dos o más especies mutuamente convertibles. Los tautómeros de prototropía son el resultado de una transferencia de átomos de hidrógeno enlazados covalentemente entre dos átomos. El tautómero existe generalmente en forma de equilibrio. Cuando se intenta separar un único tautómero, se suele producir una mezcla cuyas propiedades físicas y químicas son coherentes con la mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas intramoleculares. Por ejemplo, para muchos aldehídos alifáticos y cetonas, como el acetaldehído, predomina el tipo cetónico; y para los fenoles, predomina el tipo enol. Todas las formas tautoméricas de los compuestos se incluyen en la presente divulgación.

En los ejemplos de la presente divulgación, los protones pueden ocupar dos o más posiciones de la forma cíclica de un sistema de anillos heterocíclicos, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o fijarse estéricamente en una forma mediante una sustitución adecuada, por ejemplo:



Debido a la resonancia, un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno puede estar situado en cualquiera de los tres átomos de nitrógeno del triazol, por lo que sus nombres son diferentes, pero estas tres formas representan en realidad un mismo compuesto.

A modo de ejemplo, el compuesto representado por la siguiente fórmula puede existir en forma de los siguientes tautómeros, todos los cuales entrarán dentro del alcance del compuesto de la presente divulgación:



El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o sales o profármacos fisiológica o farmacéuticamente aceptables de los mismos y otros componentes químicos. Los demás componentes químicos pueden ser, por ejemplo, portadores y excipientes fisiológica o farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica tiene por objeto facilitar la administración del compuesto a un organismo.

El término "solvato" se refiere al compuesto de la presente divulgación o a una sal del mismo que incluye un solvente estequiométrico o no estequiométrico unido a través de una fuerza intermolecular no covalente. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

El término "profármaco" puede convertirse en el compuesto de la presente divulgación que tenga actividad biológica en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis. El profármaco de la presente divulgación se prepara modificando los grupos funcionales del compuesto, y la fracción de modificación puede eliminarse mediante operaciones convencionales o *in vivo*, hasta obtener el compuesto original. El profármaco incluye un compuesto, que se forma conectando una fracción a un grupo hidroxilo o grupo amino en el compuesto de la presente divulgación. Cuando el profármaco del compuesto de la presente divulgación se administra a un individuo mamífero, el profármaco se disocia para formar un grupo hidroxilo o amino libre.

El compuesto de la presente divulgación puede contener una relación no natural de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede marcarse con un radioisótopo, tal como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). La transformación de todas las composiciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, sean radiactivas o no, están incluidas en el ámbito de la presente divulgación.

El término "excipiente" se refiere a un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de "excipientes" incluyen, entre otros, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, estabilizantes, cargas, diluyentes y similares. Los excipientes pueden mejorar las propiedades en términos de procesamiento de la formulación farmacéutica, es decir, permitir que la formulación sea más adecuada para la compresión directa al aumentar la fluidez y/o la adherencia. Ejemplos de "portadores farmacéuticamente aceptables" típicos adecuados para las formulaciones anteriores son: azúcares, como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones, como almidón de maíz, almidón de tapioca y almidón de patata; celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; fosfatos de calcio, como fosfato dicálcico y fosfato tricálcico; sulfato de sodio; sulfato de calcio; polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; ácido esteárico; sales de metales alcalinotérreos del ácido esteárico, como estearato de magnesio y estearato de calcio; ácido esteárico; aceites vegetales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; tensioactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos; polímeros de etilenglicol; alcoholes grasos; y sólidos hidrolizados de cereales y otros rellenos, aglutinantes, desintegrantes, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, colorantes y otros excipientes compatibles no tóxicos utilizados habitualmente en las formulaciones de medicamentos.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, los compuestos de la presente divulgación y/o la composición de los mismos pueden inhibir eficazmente la actividad de la enzima ATX, tiene las ventajas de una mejor estabilidad metabólica hepática y seguridad cardíaca, y tienen mejores propiedades farmacocinéticas, una dosis de exposición más alta *in vivo*, $T_{1/2}$ más largo, dosificación y frecuencia de administración más bajas, y mejor cumplimiento, teniendo así amplias perspectivas de aplicación en la fabricación de medicamentos para tratar enfermedades relacionadas con ATX.

Los aspectos y ventajas adicionales de la presente divulgación se darán en parte en la siguiente descripción, y parte de ellos se harán evidentes a partir de la siguiente descripción o podrán entenderse a través de la implementación de la presente divulgación.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1 es un diagrama que ilustra los cambios en el peso corporal del animal tras la administración de acuerdo con una realización de la presente divulgación; y

FIG. 2 es un diagrama que ilustra los cambios en las concentraciones de TGF- β 1 en tejido pulmonar y fluido de lavado broncoalveolar tras la administración según una realización de la presente divulgación.

5 Descripción de las realizaciones

Las soluciones de la presente divulgación se explicarán a continuación junto con algunos ejemplos. Los expertos en la materia comprenderán que los siguientes ejemplos se utilizan únicamente para ilustrar la presente divulgación y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la misma. Las técnicas o condiciones que no se indiquen específicamente serán la tecnología o las condiciones descritas en las literaturas de la técnica afín o de acuerdo con las instrucciones del producto. Los reactivos o instrumentos son todos productos convencionales disponibles en el mercado, sin especificar el fabricante.

A menos que se especifique lo contrario, las estructuras de los compuestos de la presente divulgación se identifican mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrometría de masas (MS). La unidad de desplazamiento de RMN es 10^{-6} (ppm). El disolvente para la medición de RMN es dimetilsulfóxido deuterado, cloroformo deuterado, metanol deuterado, etc., y el patrón interno es el tetrametilsilano (TMS).

Las abreviaturas de la presente divulgación se definen como sigue:

ac.: solución acuosa

dioxano: 1,4-dioxano

DMF: N,N-dimetilformamida

20 T3P: solución de anhídrido propilfosónico, es decir, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfina-2,4,6-trióxido

N: concentración equivalente, por ejemplo, 1N de ácido clorhídrico indica 1 mol/L de solución de ácido clorhídrico

NMM: N-metilmorfolina

DIPEA: diisopropiletilamina, es decir, N, N-diisopropiletilamina

25 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

SFC: cromatografía de fluidos supercríticos

DMSO: dimetilsulfóxido

NADPH: coenzima II reducida

HEPES: (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico)

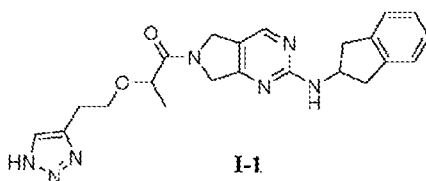
30 EGTA: ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético

IC₅₀: Concentración inhibitoria media, que se refiere a la concentración a la que se alcanza la mitad del efecto inhibitorio máximo.

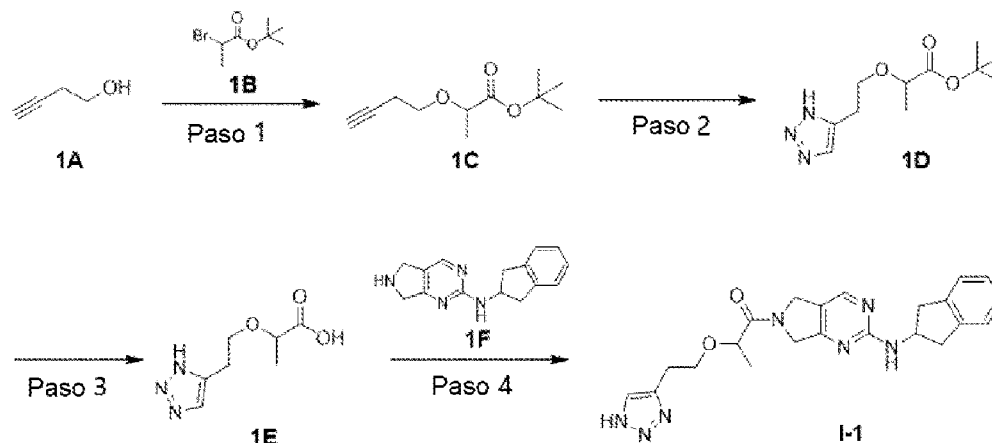
A menos que se indique lo contrario, los compuestos aquí ejemplificados se nombran y numeran con ChemBioDraw Ultra 13.0.

35 Ejemplo 1: Preparación del compuesto objetivo I-1

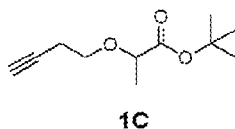
2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto objetivo I-1**)



40 El esquema sintético del compuesto objetivo I-1 se ilustra a continuación:

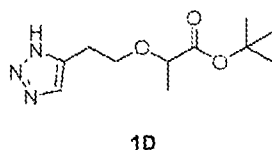


Paso 1: Síntesis de 2-(but-3-in-1-iloxi)propanoato de terc-butilo (**1C**)



- 5 A una temperatura de 0°C, se añadió 3-buten-1-ol (15 g, 214 mmol) a diclorometano (300 mL), y después se añadieron secuencialmente hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (7.27 g, 21.40 mmol), hidróxido de sodio (300 mL, 3.57 mmol, 40% ac.), y 2-bromopropionato de terc-butilo (49.2 g, 235 mmol). A continuación, la mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y después se extrajo con diclorometano (200 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron para obtener un producto crudo, que se separó y purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo) hasta obtener un compuesto aceitoso incoloro, 2-(but-3-in-1-iloxi)propanoato de terc-butilo (**1C**) (35 g, rendimiento 82%).

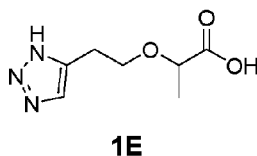
Paso 2: Síntesis de 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxy)propanoato de terc-butilo (**1D**)



- 15 Bajo protección de nitrógeno, se añadieron 2-(but-3-in-1-iloxi)propanoato de terc-butilo (50 g, 252 mmol) y yoduro cuproso (I) (2.4 g, 12.6 mmol) a una solución mezclada de N,N-dimetilformamida (300 mL)/metanol (30 mL), seguida de la adición de trimetilsililazida (43.6 g, 378 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 90°C durante 18 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se separó y purificó con columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 10: 1 a 5: 1] hasta obtener el compuesto del título, 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxy)propanoato de terc-butilo (**1D**) (40 g, 166 mmol, 65.7% de rendimiento).

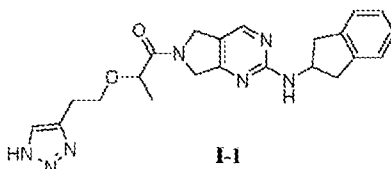
LC-MS, M/Z (ESI): 242.2 (M+1)

Paso 3: Síntesis del ácido 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxy)propanoico (**1E**)



A 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (150 mL) a una solución de 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi)propanoato de terc-butilo (50 g, 207 mmol) en diclorometano (150 mL), y después se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un producto crudo, trifluoroacetato de ácido 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi)propanoico (62 g, 207 mmol, rendimiento del 100%), directo para su uso en un siguiente paso de la reacción.

Paso 4: Síntesis de 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto I-1**)



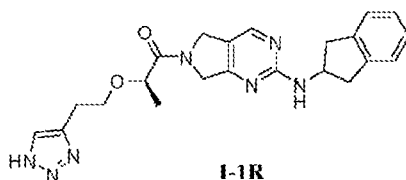
A temperatura ambiente, el clorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-amina (cuya síntesis se cita en la solicitud de patente WO2014110000A1) (7 g, 21.5 mmol) se añadió a DMF (40 mL), seguido de la adición secuencial de trifluoroacetato de ácido 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)propanoico (9.66 g, 32.3 mmol) y DIEA (27.8 g, 215 mmol). Se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina-2,4,6-trióxido (10.3 g, 32.3 mmol, solución de DMF al 50%) a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La finalización de la reacción se detectó por TLC, la solución de reacción se vertió en agua destilada (150 mL) mientras se agitaba, y el sólido precipitado se batió con acetonitrilo (50 mL) y se filtró hasta obtener un compuesto sólido, 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (8.1 g, rendimiento del 90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ8.17 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 4.73-4.51 (m, 5H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.53-3.29 (m, 2H), 3.03-2.77 (m, 4H), 1.19-1.15 (m, 3H).

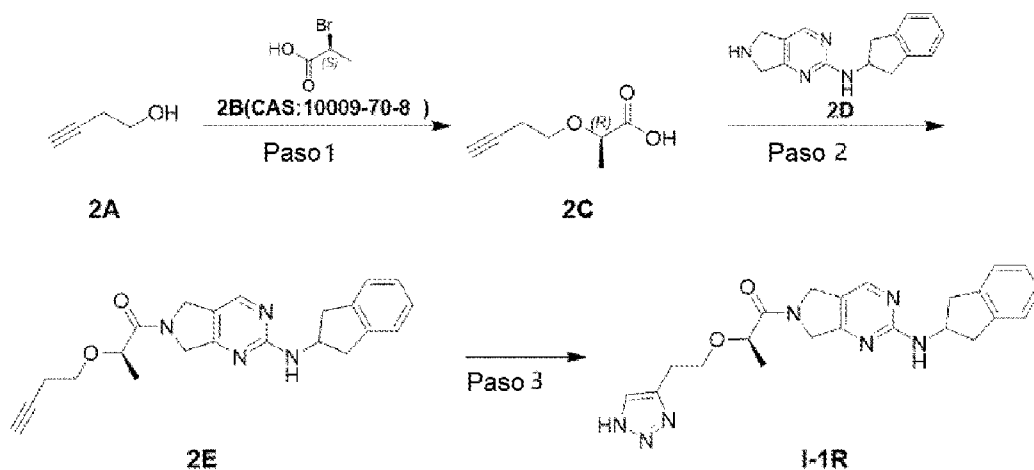
LC-MS, M/Z (ESI): 420.3 (M+1).

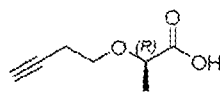
Ejemplo 2: Preparación del compuesto objetivo I-1R

(R)-2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto objetivo I-1R**)

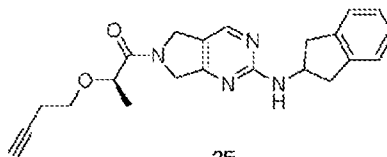


El esquema de síntesis del compuesto objetivo I-1R se ilustra a continuación:

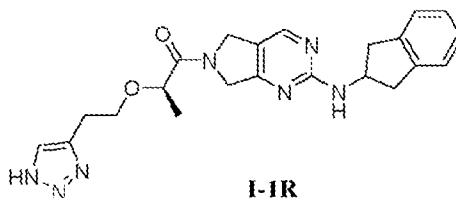


Paso 1: Síntesis del ácido (R)-2-(but-3-in-1-iloxi)propanoico (**2C**)**2C**

Se añadió alcohol 3-butino-1 (350 mg, 5 mmol) a DMF (5 mL), se enfrió hasta 0°C, seguido de la adición de NaH (400 mg, 10 mmol, 60%), agitando durante 30 min. A continuación, se añadió una materia prima ácido (S)-2-bromopropiónico (700 mg, 4.5 mmol), seguido de agitación a 0°C durante 5h. A continuación, la solución de reacción se añadió con agua (10 mL) a 0°C, y el pH se ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico (1N). La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3); y las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó y se purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V)= 1: 1) hasta obtener el compuesto del título como un líquido amarillo claro, ácido (R)-2-(but-3-in-1-iloxi)propanoico (**002C**) (390 mg, rendimiento del 60%).

Paso 2: Síntesis de (R)-2-(but-3-in-1-iloxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**2E**)**2E**

La materia prima ácido (R)-2-(but-3-in-1-iloxi)propanoico (56 mg, 4 mmol) se añadió a DMF (2 mL) a temperatura ambiente, seguido de la adición secuencial de las materias primas N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-amina (100 mg, 4 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (180 mg, 4.4 mmol) y trietilamina (82 mg, 8 mmol). Después, la solución de reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante 15 h. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (6 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó y purificó con una columna de gel de sílice (diclorometano: metanol (V/V) = 10:1) hasta obtener el compuesto del título, que era un sólido amarillo de (R)-2-(but-3-in-1-iloxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (80 mg, 53.9%).

Paso 3: Síntesis de (R)-2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto I-1R**)**I-1R**

A temperatura ambiente, la materia prima (R)-2-(but-3-in-1-iloxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (80 mg, 0.21 mmol) se añadió a DMF (2 mL) y metanol (0.5 mL), seguido de la adición secuencial de trimetilsililazida (37 mg, 0.32 mmol) y yoduro cuproso (5 mg, 0.025 mmol) bajo protección de nitrógeno. La solución de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 15h. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (8 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó y se purificó con una columna de gel de sílice (diclorometano: metanol (V/V) = 10: 1) hasta obtener el compuesto del título, un sólido amarillo de (R)-2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (8 mg, 8.9%).

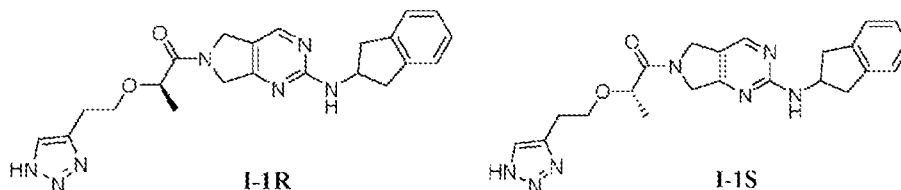
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 4.69-4.61 (m, 4H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 4H), 1.28-1.19 (m, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 420.2(M+ 1)

Ejemplo 3: Preparación del compuesto objetivo I-1R y del compuesto objetivo I-1S

(R)-2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto objetivo I-1R**)

- 5 (S)-2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto objetivo I-1S**)



Los compuestos objetivo se obtuvieron por separación SFC.

- 10 El racemato 2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (10.1 g, 24.1 mmol) se separó por SFC en las siguientes condiciones de separación: tipo de columna: Chiralpak IC-350 * 4.6 mm, 3 μ m; fase móvil: la fase móvil A era CO₂, la fase móvil B era etanol al 40% (conteniendo 0.05% de dietilamina); elución en gradiente: 40% de etanol en CO₂ (con 0.05% de dietilamina); caudal: 3 mL/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la columna: 35°C;
- 15 contrapresión: 100 Bar. Se obtuvo un único isómero (R)-2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto objetivo I-1R**) (3.51 g, 100% ee, rendimiento 34.7%), y un único isómero (S)-2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)propan-1-ona (**compuesto objetivo I-1S**) (3.8 g, 97% ee, rendimiento 37.6%).
- 20 Mediante comparación HPLC quiral, se determinó que se obtenían dos configuraciones absolutas del compuesto mediante resolución SFC.

Compuesto objetivo I-1R:

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.7 (bs, 1H), 8.32 (bs, 0.6H), 8.27 (bs, 0.4H), 7.67 (bs, 1H), 7.55 (t, *J* = 12.0Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 4H), 4.72-4.59 (m, 3H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 4H), 1.27 (dd, *J* = 8.0, 4.0Hz, 3H).
- 25

LC-MS, M/Z (ESI): 420.3 (M+1).

Tiempo de retención: 2.82 min

Compuesto objetivo I-1S:

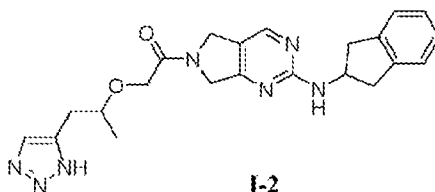
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.5 (bs, 1H), 8.32 (bs, 0.6H), 8.27 (bs, 0.4H), 7.63 (bs, 1H), 7.55 (t, *J* = 12.0Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 4H), 4.72-4.59 (m, 3H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 4H), 1.27 (dd, *J*=8.0, 4.0Hz, 3H).
- 30

LC-MS, M/Z (ESI): 420.3 (M+1).

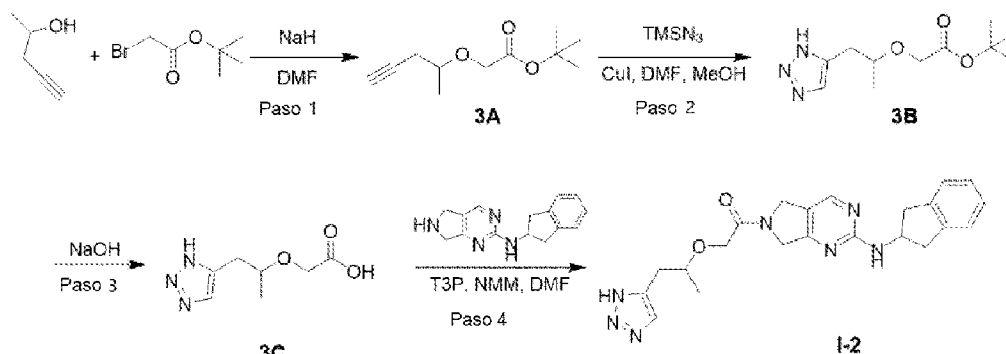
Tiempo de retención: 4.48 min

Ejemplo 4: Preparación del compuesto objetivo I-2

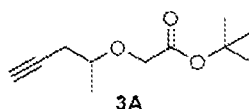
- 35 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (**compuesto objetivo I-2**)



El esquema de síntesis del compuesto objetivo **I-2** se ilustra a continuación:

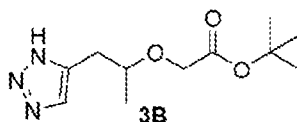


Paso 1: Síntesis de 2-(pent-4-in-2-iloxi)acetato de terc-butilo (**3A**)



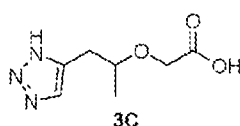
Se añadió una materia prima, 4-pentil-2-ol (84.0 g, 1.0 mol), en 1,000 mL de tetrahidrofurano seco y se enfrió hasta 0°C, se añadió NAH al 60% (80.0 g, 2.0 mol), la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió una materia prima, bromoacetato de t-butilo (234.0 g, 1.2 mol) a 0°C, la mezcla resultante se calentó de forma natural a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La solución de reacción se añadió con agua (2.000 mL) a 0°C, el pH se ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo (2,000 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó y purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 3:1) hasta obtener el compuesto del título como un líquido amarillo claro, 2-(pent-4-in-2-iloxi)acetato de terc-butilo (**3A**) (180 g, rendimiento 65%).

Paso 2: Síntesis de 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (**3B**)



La materia prima, 2-(pent-4-in-2-iloxi)acetato de terc-butilo (40.0 g, 0.2 mol), se añadió a 400 mL de DMF y 50 mL de metanol a temperatura ambiente. Bajo protección de nitrógeno, se añadieron trimetilsilil azida (34.6 g, 0.3 mol) y yoduro cuproso (8 g, 0.4 mol), respectivamente. La solución de reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 15 h. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (1,000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1200 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 1:1) hasta obtener el compuesto del título, un líquido amarillo de 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (26.0 g, 53%).

Paso 3: Síntesis del ácido 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (**3C**)

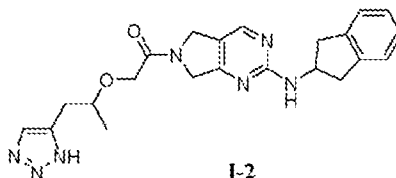


A temperatura ambiente, la materia prima 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (26.0 g, 0.11 mol) se añadió a 300 mL de DMF y 100 mL de agua, y después se añadió NaOH (8.6 g, 0.22 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h y, a continuación, se añadió agua (300 mL). La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL×3), y la fase acuosa se concentró. El residuo se separó y

se purificó mediante una columna de gel de sílice (diclorometano: metanol (V/V) = 5): 1) hasta obtener el compuesto del título, un líquido amarillo de ácido 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (20 g, 85%).

Paso 4: Síntesis de 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (**compuesto objetivo I-2**)

5



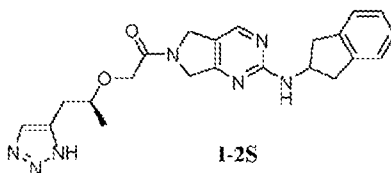
La materia prima ácido 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (20 g, 0.11 mol) se añadió en 400 mL de DMF a temperatura ambiente. N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-2-amina (su síntesis se describe en la solicitud de patente WO201411000A1) (12 g, 47.6 mmol), T3P (45.4 g, 71.4 mmol, solución de acetato de etilo al 50%), y NMM (24 g, 238 mmol) se añadieron a 0°C. La mezcla se calentó de forma natural hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La solución de reacción se filtró. El filtrado se añadió con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1500 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó y purificó con una columna de gel de sílice (diclorometano: metanol (V/V) = 10:1) hasta obtener el compuesto del título, un sólido amarillo de 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (19.3 g, 92%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, 1H), 7.64 (b, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.65-4.59 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 4H), 1.19 (t, 3H)

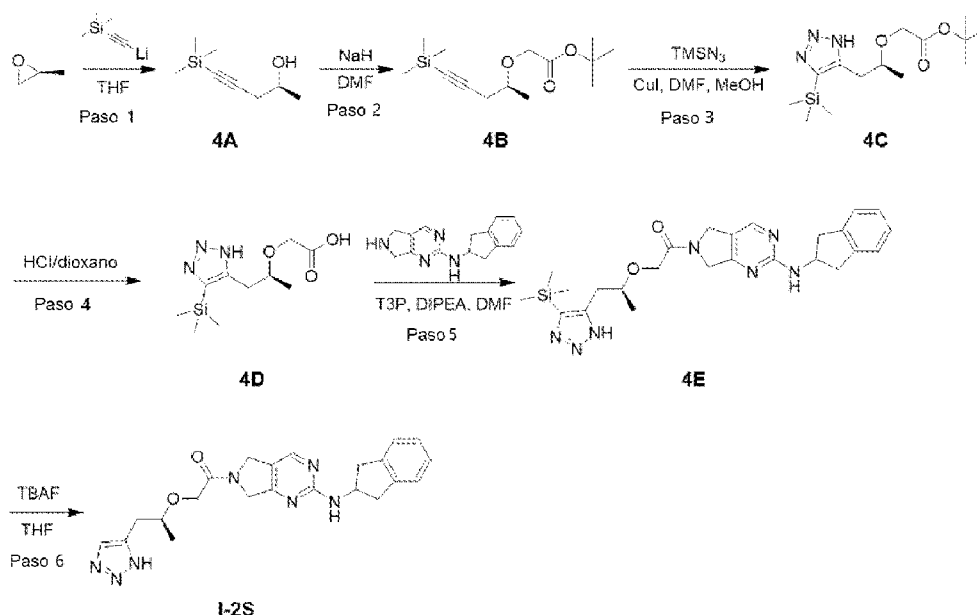
LC-MS, M/Z (ESI): 420.2(M+1)

Ejemplo 5: Preparación del compuesto objetivo I-2S

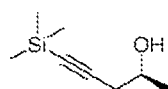
(S)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (**compuesto objetivo I-2S**)



El esquema de síntesis del compuesto objetivo **I-2S** se ilustra a continuación:



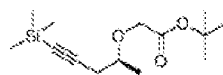
Paso 1: Síntesis de (S)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol (**4A**)



4A

- 5 Se añadió una solución de tetrahidrofurano de (trimetilsilil)acetiluro de litio (0.5 M, 52 mL) a un matraz de tres
cuellos y se enfrió hasta -70°C bajo protección de nitrógeno, añadiendo a continuación una solución de
tetrahidrofurano de trifluoruro de boro (50%, 2.4 mL) y añadiendo lentamente óxido de (S)-propileno (1.5 g)
gota a gota. Tras la adición gota a gota, la mezcla se agitó manteniendo la temperatura durante 1 hora y, a
continuación, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (10 mL) para inactivar la reacción.
- 10 La solución, tras calentarse a temperatura ambiente, se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La
fase orgánica se secó y se concentró hasta obtener un producto crudo (2.0 g) que se utilizó directamente para
el siguiente paso de la reacción.

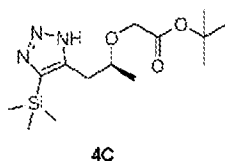
Paso 2: Síntesis de (S)-2-((5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (**4B**)



4B

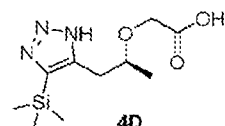
- 15 La materia prima (S)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol (2.0 g, 12.8 mmol) se añadió a 10 mL de tetrahidrofurano seco,
se enfrió hasta 0°C , se añadió con NaH al 60% (0.49 g, 12.8 mmol), se agitó durante 30 min, y a continuación
se añadió con la materia prima 2-bromoacetato de terc-butilo (3.0 g, 15.4 mmol) a 0°C . La mezcla se calentó
hasta temperatura ambiente de forma natural y se agitó durante 16 h. La solución de reacción se añadió con
agua (20 mL) a 0°C , se ajustó el pH a pH 1-2 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (20
mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se
concentraron. El residuo se separó y purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de
etilo (V/V) = 3:1) hasta obtener el compuesto del título, un líquido amarillo claro de (S)-2-((5-(trimetilsilil)pent-4-
in-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (**4B**) (2.1 g, rendimiento 60.7%).

- 25 Paso 3: Síntesis de (S)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (**4C**)



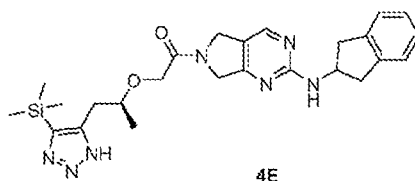
A temperatura ambiente, la materia prima terc-butilo (S)-2-((5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-il)oxi)acetato (1.0 g, 3.7 mmol) se añadió a 10 mL de DMF y 5 mL de metanol, seguido de la adición de trimetilsilil azida (0.64 g, 5.5 mmol) y yoduro cuproso (0.14 g, 0.74 mmol) bajo protección de nitrógeno, respectivamente. La reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 15 h. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó y purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 1:1) hasta obtener el compuesto del título, un líquido amarillo de (S)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (0.6 g, 51.8%).

Paso 4: Síntesis del ácido (S)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (**4D**)



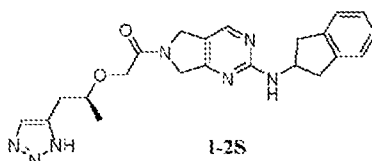
A temperatura ambiente, la materia prima (S)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (0.6 g, 1.9 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno de 1,4-dioxano (4 M, 10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró hasta sequedad para obtener un producto crudo de ácido (S)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (0.5 g, 100%) que se utilizó directamente en el siguiente paso de la reacción.

Paso 5: Síntesis de (S)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)etan-1-ona (**4E**)



La materia prima ácido (S)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (0.5 g, 1.9 mmol) se añadió a 4 mL de DMF, seguido de la adición de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-amina (0.7 g, 2.1 mmol), T3P (1.5 g, 2.3 mmol, solución de DMF al 50%) y diisopropilamina (0.5 g, 3.8 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó de forma natural hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16h. La solución de reacción se filtró y el filtrado se añadió con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo, (S)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)etan-1-ona (0.3 g).

Paso 6: Síntesis de (S)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (**compuesto objetivo 1-2S**)



El producto crudo (S)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-((1-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)etan-1-ona (0.3 g) se añadió a tetrahydrofurano (10 mL), seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (0.4 g, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las

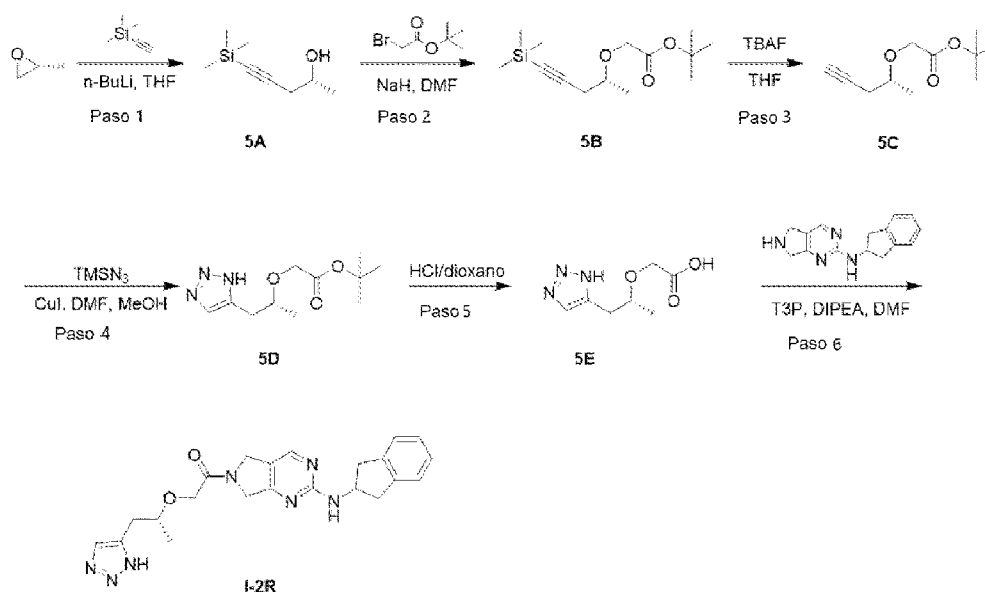
fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se separó mediante cromatografía preparativa y se liofilizó para obtener (S)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (68.3 mg, rendimiento en dos etapas del 8.4%).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, 1H), 7.64 (b, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.65-4.59 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 4H), 1.19 (t, 3H)

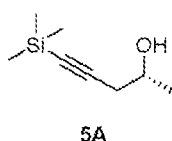
LC-MS, M/Z (ESI): 420.4(M+1)

Ejemplo 6: Preparación del compuesto objetivo I-2R

- 10 (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (**compuesto objetivo I-2R**)

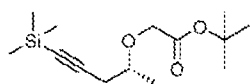


Paso 1: Síntesis de (R)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol (**5A**)



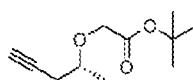
- 15 Bajo protección de nitrógeno, se añadieron trimetilsililacetileno (51.7 g) y éter dietílico (600 mL) en un matraz de tres cuellos, se enfrió hasta -78°C , y a continuación se añadió lentamente n-butil-litio (2.5 M, 217 mL) gota a gota. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla reaccionó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura a -78°C , después se añadió con una solución de tetrahidrofurano de trifluoruro de boro (50%, 30 mL), y se añadió lentamente con óxido de (R)-propileno (30 g) gota a gota. Una vez completada la adición
20 gota a gota, se mantuvo la temperatura mientras se agitaba durante 1 hora y se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) para inactivar la reacción. La solución de reacción, tras calentarse hasta temperatura ambiente, se separó en capas, y la fase orgánica se secó, se mezcló con gel de sílice, y a continuación se separó y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 10:1) para obtener un producto de compuesto líquido de color amarillo claro, (R)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol
25 (34 g, rendimiento 42.1%).

Paso 2: Síntesis de (R)-2-((5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (**5B**)

**5B**

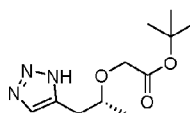
La materia prima (R)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol (34 g, 218 mmol) se añadió a 340 mL de tetrahidrofurano seco, y se enfrió hasta 0°C, seguido de la adición de NaH al 60% (10.44 g, 261 mmol), agitando durante 30 min, y añadiendo con una materia prima 2-bromoacetato de terc-butilo (46.7 g, 239 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó de forma natural hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 16 h. A 0°C, la solución de reacción se añadió con metanol (20 mL), se mezcló con gel de sílice, se concentró, y se separó y purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 10:1) para obtener un compuesto líquido amarillo claro acetato de terc-butilo (R)-2-((5-(trimetilsilil)pent-4-ino-2-il)oxi) (**5B**) (50 g, rendimiento 85%).

Paso 3: Síntesis de (R)-2-(pent-4-in-2-iloxi)acetato de terc-butilo (**5C**)

**5C**

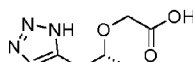
A temperatura ambiente, la materia prima (R)-2-((5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (50 g, 185 mmol) se añadió a 500 mL de tetrahidrofurano, y después se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (53.2 g, 203 mmol). La mezcla reaccionó a temperatura ambiente durante 15 h, se mezcló con gel de sílice y se concentró. El residuo se separó y purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 10:1) hasta obtener el compuesto líquido amarillo del título, (R)-2-(pent-4-in-2-iloxi)acetato de terc-butilo (27 g, 73.7%).

Paso 4: Síntesis de (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (**5D**)

**5D**

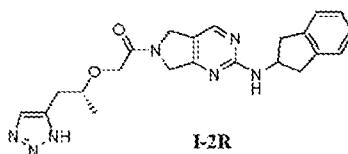
La materia prima (R)-2-(pent-4-in-2-iloxi)acetato de terc-butilo (27 g, 136 mmol) se añadió a 150 mL de DMF y 20 mL de metanol a temperatura ambiente. A continuación, bajo la protección del nitrógeno, se añadieron trimetilsilil azida (23.53 g, 204 mmol) y yoduro cuproso (2.08 g, 10.89 mmol) respectivamente. La solución de reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 15 h. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta 40°C, se concentró hasta sequedad, se diluyó con diclorometano, se mezcló con gel de sílice y se concentró. El residuo se separó y purificó con una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (V/V) = 1:1) para obtener un compuesto oleoso amarillo (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (14 g, 42.6%).

Paso 5: Síntesis del ácido (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (**5E**)

**5E**

La materia prima (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acetato de terc-butilo (14 g, 58 mmol) se añadió a una solución de cloruro de hidrógeno de 1,4-dioxano (4 mol/L, 70 mL) a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. El sólido se lavó con metil terc-butil éter y se secó para obtener un sólido blanco ácido (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (9.2 g, 86%).

Paso 6: Síntesis de (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (**compuesto objetivo I-2R**)

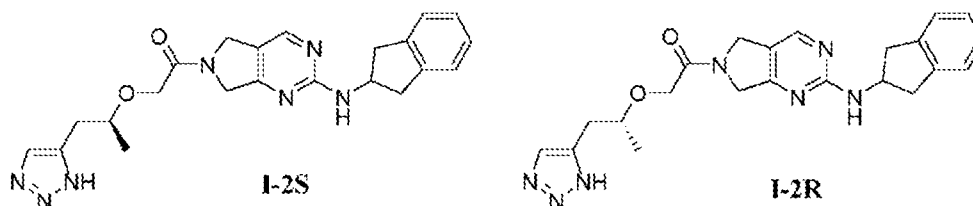


Las materias primas ácido (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)acético (9.41 g, 42.5 mmol) y N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-amina (9.2 g, 28.3 mmol) se añadieron a 1,000 mL de DMF, seguido de la adición de T3P (solución al 50% de DMF) (27 g, 42.5 mmol) y diisopropiletilamina (21.95 g, 170 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó de forma natural hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La solución de reacción se filtró, y al filtrado se le añadió agua (3 mL) y se concentró hasta sequedad. El residuo se separó y se purificó con una columna de gel de sílice (diclorometano: metanol (V/V) = 10: 1) para obtener 12 g de producto crudo. El producto crudo se batió con 120 mL de acetato de isopropilo durante 10 h, se filtró y se secó para obtener (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (7.8 g, rendimiento 65.7%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, 1H), 7.64 (b, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.65-4.59 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 4H), 1.19 (t, 3H)

LC-MS, M/Z (ESI): 420.4(M+1)

Ejemplo 7: Preparación del compuesto objetivo I-2S y del compuesto objetivo I-2R



Los compuestos objetivo se obtuvieron mediante separación por HPLC.

El racemato 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona (22 g, 52.5 mmol) se separó con HPLC en las siguientes condiciones de separación: tipo de columna: Chiralpak ID (ID00CD-QG003) 4.6 mm, I.D. × 15 cm L; fase móvil: 100% metanol; caudal: 1.0 mL/min; longitud de onda: 254nm; temperatura de la columna: 35°C; contrapresión: 10 MPa. Se obtuvieron los compuestos en una única configuración, y se registraron como **pico 1** (7.0 g, 100% ee, rendimiento 63.6%) y **pico 2** (9.9 g, 97% ee, rendimiento 90.0%), respectivamente.

Comparando el tiempo de retención del análisis SFC, se determinó que se obtuvieron dos configuraciones absolutas del compuesto por resolución HPLC.

Compuesto objetivo I-2S:

Análisis SFC: tipo de columna: Chiralpak AY-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm; fase móvil: etanol (con 0.05% de dietilamina); elución en gradiente: etanol al 60% en CO₂ (que contiene 0.05% de dietilamina); caudal: 3.0 mL/min; longitud de onda: 254 nm; temperatura de la columna: 35°C; contrapresión: 100 Bar;

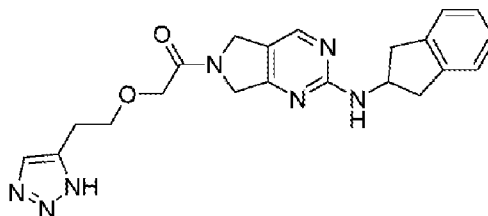
Tiempo de retención: 0.964 min.

Compuesto objetivo I-2R:

Análisis SFC: tipo de columna: Chiralpak AY-3 50×4.6 mm ID, 3 μm; fase móvil: etanol (con 0.05% de dietilamina); elución en gradiente: etanol al 60% en CO₂ (que contiene 0.05% de dietilamina); caudal: 3.0 mL/min; longitud de onda: 254 nm; temperatura de la columna: 35°C; contrapresión: 100 Bar;

Tiempo de retención: 2.118 min.

Mediante el mismo análisis SFC, el tiempo de retención en el pico 1 fue de 1.006 min, y el tiempo de retención en el pico 2 fue de 2.205 min. A través de la comparación del tiempo de retención, se determinó que el pico 1 corresponde al compuesto I-2S, es decir, (S)- 2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona, y el pico 2 corresponde al compuesto I-2R, es decir, (R)-2-((1-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-il)oxi)-1-(2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etan-1-ona.

Ejemplo 8: Compuesto de control y preparación del mismo

Compuesto de control

El compuesto de control se sintetizó de acuerdo con la solicitud de patente WO2014110000A1.

- 5 El compuesto de control en los ejemplos de prueba siguientes es el compuesto mencionado en el Ejemplo 8.

Ejemplo de prueba 1: Ensayo de inhibición de la actividad enzimática de la autotaxina (ATX)

- Las actividades inhibitorias de los compuestos sobre la enzima autotaxina se detectaron utilizando el Kit Autotaxin Inhibitor Screening Assay (Cayman, 700580). En primer lugar, el compuesto de ensayo se preparó como solución madre de 10 mM en disolvente DMSO y, a continuación, la solución madre se diluyó con DMSO hasta alcanzar 8 concentraciones gradientes. Posteriormente, las 8 concentraciones se diluyeron con el tampón de ensayo de autotaxina (1×) suministrado en el kit en soluciones de trabajo de 19× compuestos (el contenido de DMSO era del 1.9%). Se extrajo el reactivo de ensayo de autotaxina (10×) y se diluyó 10 veces con tampón de ensayo de autotaxina (1×). Se extrajo el sustrato de autotaxina, se disolvió añadiendo 1.2 mL de tampón de ensayo de autotaxina (1×), se mezcló uniformemente y se dejó reposar a temperatura ambiente. En una placa de 96 pocillos, se añadieron 150 µl de tampón de ensayo de autotaxina (1 ×), 10 µl de las soluciones de trabajo de compuestos preparadas y diluidas 19×, 10 µl de reactivo de ensayo de autotaxina (1 ×) y 20 µl del sustrato de autotaxina disuelto en cada uno de los pocillos para cada concentración, y se mezclaron homogéneamente. La placa de 96 pocillos se agitó en un agitador de temperatura constante a 37°C y se incubó en la oscuridad durante 30 min. A continuación, se sacó la placa y se colocó en un lector de microplacas para leer la OD405. Los resultados experimentales se introdujeron en el software GraphPad Prism, y la IC₅₀ de cada compuesto se calculó por ajuste.

[Tabla 1] Resultados de las actividades inhibitorias de los compuestos de prueba sobre la actividad ATX

Compuesto de ensayo	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de control	2.60
Compuesto I-1	4.24
Compuesto I-1R	2.67
Compuesto I-1S	28.6
Compuesto 1-2	1.35
Compuesto I-2S	1.40
Compuesto I-2R	1.59

- 25 Los resultados experimentales revelan que los compuestos de la presente divulgación tienen una buena actividad inhibitoria sobre la enzima ATX, y pueden inhibir eficazmente la actividad de la enzima ATX.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de estabilidad de microsomas de hígado humano

La prueba de estabilidad de microsomas hepáticos humanos se realizó incubando el compuesto y microsomas hepáticos humanos *in vitro*. En primer lugar, el compuesto de ensayo se prepara como solución madre 10 mM en disolvente DMSO y, a continuación, el compuesto se diluye a 0.5 mM con acetonitrilo. Los microsomas de

hígado humano (Corning) se diluyeron con PBS y se prepararon como solución microsoma/tampón, que se utilizó para diluir 0.5 mM del compuesto en una solución de trabajo. En la solución de trabajo, una concentración del compuesto era de 1.5 μ M, y una concentración de microsomas de hígado humano era de 0.75 mg/ml. Se tomó una placa multipocillo de pocillos profundos, se añadieron secuencialmente 30 μ l de la solución de trabajo y 15 μ l de solución de NADPH precalentada (6 mM) a cada pocillo para iniciar una reacción y se incubó la reacción a 37 °C. A los 0, 5, 15, 30 y 45 min de la incubación, se añadieron 135 μ l de acetonitrilo a los pocillos correspondientes para terminar la reacción. Tras finalizar la reacción con acetonitrilo en el último punto temporal de 45 min, se agitó la placa de pocillos profundos en vórtex durante 10 min (600 rpm/min) y, a continuación, se centrifugó durante 15 min. Tras la centrifugación, se recolectó el sobrenadante y se añadió agua purificada en una relación de 1: 1 para realizar la detección LC-MS/MS. En consecuencia, se obtuvo una relación entre un área de pico del compuesto y un área de pico del patrón interno en cada punto temporal, y las relaciones de área de pico del compuesto a los 5, 15, 30 y 45 min se compararon con la relación de área de pico a los 0 min para calcular el porcentaje restante del compuesto en cada punto temporal. $T_{1/2}$ se calculó utilizando Excel.

[Tabla 2] Resultados de la prueba de estabilidad de microsomas de hígado humano

Compuesto	Porcentaje restante (%) de compuesto tras 30 min de incubación	$T_{1/2}$ (min)
Compuesto de control	41.2	24.1
Compuesto I-1	87.4	
Compuesto I-1R	86.0	123
Compuesto I-2S	42.9	26.6
Compuesto I-2R	63.7	53.6

En comparación con el compuesto de control, los compuestos de la presente divulgación exhibieron una mejor estabilidad metabólica hepática, y se metabolizaron más lentamente en el cuerpo humano, y tuvieron una mayor cantidad de exposición. $T_{1/2}$ de la estabilidad del microsoma hepático de los compuestos de la presente divulgación es mejor que la del compuesto de control, e incluso puede alcanzar el doble de la del compuesto de control. En consecuencia, la dosificación clínica y la frecuencia de administración pueden reducirse, los efectos tóxicos y secundarios de la administración clínica pueden reducirse, y el cumplimiento clínico se mejoró.

Ejemplo de prueba 3: Detección del efecto inhibitorio de compuestos sobre hERG mediante el uso de la pinza de parche electrofisiológico totalmente automática QPatch

Se utilizó la pinza de parche electrofisiológico QPatch totalmente automática para detectar el efecto inhibitorio de los compuestos sobre el hERG. Las células utilizadas en este ensayo eran de la línea celular CHO transfectadas con cADN de hERG y que expresaban de forma estable los canales hERG (proporcionadas por Sophion Bioscience, Dinamarca), y el número de pasaje celular era P24. Las células se cultivaron en un medio que contenía los siguientes componentes (todos adquiridos en Invitrogen): Medio F12 de Ham, suero bovino fetal inactivado (10% (v/v)), higromicina B (100 μ g/ml) y Geneticina (100 μ g/ml). Las células CHO hERG se cultivaron en una placa de Petri que contenía el medio mencionado y se cultivaron en una incubadora a 37°C y que contenía un 5% de CO₂.

Un fluido extracelular (CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 4 mM, NaCl 145 mM, Glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, pH: aproximadamente 7.4, presión osmótica: aproximadamente 305 mOsm) y un fluido intracelular (CaCl₂ 5.374 mM, MgCl₂ 1.75 mM, KCl 120 mM, HEPES 10 mM, EGTA 5 mM, Na-ATP 4 mM, pH alrededor de 7.25, presión osmótica alrededor de 295 mOsm).

El compuesto a ensayar se preparó como solución madre de 10 mM en disolvente DMSO, el compuesto se diluyó a 3 mM, 1 mM, 0.3 mM y 0.1 mM con DMSO, y luego el compuesto se diluyó a 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0.3 μ M y 0.1 μ M con el fluido extracelular, de modo que, salvo que la concentración final de DMSO en el compuesto de 30 μ M fue del 0.3%, la concentración final de DMSO en las soluciones de compuestos de todas las demás concentraciones fue del 0.1%.

Las células CHO hERG, tras ser digeridas y resuspendidas, se añadieron al sistema QPatch totalmente automatizado (Sophion, Dinamarca), y se sometieron a un ensayo de acuerdo con el siguiente procedimiento preestablecido.

Después de alcanzar el estado de configuración de célula entera rota en la etapa inicial, se registró la corriente de célula entera a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), y las células se registraron durante al

menos 120 segundos para lograr estabilidad. Las células estables se seleccionaron para la prueba. Durante toda la prueba, la pinza de parche celular estuvo a un voltaje de -80 mV, el voltaje de la pinza de parche celular se despolarizó a +20mV para activar los canales de potasio hERG, y después de 2.5 segundos, el voltaje de la pinza de parche celular estuvo a -50 mV para eliminar la inactivación y generar corriente de cola saliente. El pico de corriente de cola se utilizó como valor de la corriente hERG. El modo de voltaje descrito anteriormente se aplicó a las células para las pruebas electrofisiológicas cada 15 segundos. Se añadió a las células un líquido intracelular que contenía 0.1% de dimetilsulfóxido (disolvente) para establecer una línea de base y, a continuación, se dejó que la corriente se estabilizara durante 3 min. Después de añadir la solución de compuesto, se mantuvieron las células en el entorno de prueba hasta que el efecto del compuesto alcanzó un estado estacionario o hasta alcanzar los 4 min. En los experimentos de prueba con diferentes gradientes de concentración del compuesto, el compuesto se añadió a las células pinzadas de baja a alta concentración. Una vez finalizado el ensayo con el compuesto, se lavaron las células con el fluido extracelular hasta que la corriente volvió a un estado estable.

Los datos de la prueba se analizaron mediante el software de análisis Qpatch proporcionado por Sophion, Excel y Graphpad Prism.

[Tabla 3] Resultados de los efectos inhibidores de los compuestos sobre el hERG

Compuesto	hERG IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ /ATX IC ₅₀
Compuesto de control	6.69	6.69/2.60=2.6
Compuesto I-1	22.3	22.3/4.24=5.26
Compuesto I-1R	22.0	22.0/2.67=8.24
Compuesto I-2S	8.78	8.87/1.40=6.3
Compuesto I-2R	9.48	9.48/1.59=6.0

En comparación con el compuesto de control, los compuestos de la presente divulgación muestran una actividad inhibidora más débil sobre hERG. Teniendo en cuenta el valor IC₅₀ de los compuestos para indicar la inhibición de la actividad de la enzima ATX, los compuestos de la presente divulgación exhiben una ventana de seguridad favorable para la inhibición de hERG, y tenían ventajas significativas de seguridad cardíaca.

Ejemplo de prueba 4: Prueba de solubilidad termodinámica

Se prepararon solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7.4), solución FeSSIF (pH 5.8, que contenía 10 mM de taurocolato de sodio, 2 mM de lecitina, 81.65 mM de hidróxido de sodio, 125.5 mM de cloruro de sodio, 0.8 mM de oleato de sodio, 5 mM de monooleato de glicerilo, 55.02 mM de ácido maleico), y solución FaSSGF (pH 1.6, solución de 1 L que contiene 80 μM de taurocolato de sodio, 20 μM de lecitina, 0.1 g de pepsina y 34.2 mM de cloruro de sodio).

El compuesto se pesó con precisión, y se añadieron el tampón fosfato preparado (pH 7.4), la solución FeSSIF (pH 5.8) y la solución FaSSGF (pH 1.6) para preparar una solución con una concentración de 4 mg/ mL, que se agitó a 1,000 rpm durante 1 hora, y después se incubó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras la incubación, la solución se centrifugó a 12,000 rpm durante 10 minutos para eliminar las partículas no disueltas, y el sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo de centrifuga. El sobrenadante se diluyó adecuadamente, se añadió a continuación una solución de acetonitrilo que contenía el patrón interno y se cuantificó utilizando una curva patrón preparada con la misma matriz.

[Tabla 4] Resultados de la prueba de solubilidad termodinámica

Compuesto de prueba	Disolubilidad (μg/ mL)		
	FaSSGF (pH 1.6)	FeSSIF (pH 5.8)	PBS (pH 7.4)
Compuesto de control	66.5	18.3	6.3

Compuesto I-1R	88.5	20.4	20.4
Compuesto I-2S	1240		73.6
Compuesto I-2R	1037	260	107

Los resultados experimentales indican que la solubilidad del compuesto de control es relativamente pobre, y por lo tanto se supone que la absorción del tracto gastrointestinal es relativamente pobre, lo que no favorece el desarrollo de medicamentos para administración oral. En comparación con el compuesto de control, la solubilidad termodinámica de los compuestos de la presente divulgación en jugo gástrico simulado, jugo intestinal simulado y condiciones neutras mejora significativamente. Por consiguiente, se espera que la absorción intestinal en el cuerpo humano mejore considerablemente, y que la exposición a la administración oral sea mayor, de modo que la dosis de administración clínica pueda reducirse y el cumplimiento clínico pueda mejorarse.

10 Ejemplo de prueba 5: Prueba farmacocinética

Para la prueba farmacocinética *in vivo* en ratas, se utilizaron 6 ratas SD macho, de 180-240 g, ayunadas durante la noche. A tres de las ratas se les administró oralmente por sonda (10 mg/kg), y se recolectó sangre antes de la administración, y a los 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h después de la administración. A las otras 3 ratas se les administró el compuesto por vía intravenosa (1 mg/kg), y se recolectó sangre antes de la administración, y a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4h, 8 h y 24 h después de la administración. Las muestras de sangre se centrifugaron a 8,000 rpm a 4°C durante 6 min, y se recolectó plasma que se almacenó a -20°C. Se tomó el plasma en cada punto temporal y se añadió con una solución de acetonitrilo que contenía estándar interno en 3-5 veces la cantidad, se agitó en vórtex y se mezcló durante 1 min, y se centrifugó a 13,000 rpm a 4°C durante 10 min. Se recolectó el sobrenadante, se añadió y se mezcló con agua en 3 veces la cantidad. Se tomó una cantidad adecuada de la mezcla para el análisis LC-MS/MS. Los principales parámetros farmacocinéticos se analizaron utilizando el programa informático WinNonlin 7.0 con un modelo no compartimental.

Para el ensayo farmacocinético *in vivo* en ratones, se utilizaron 18 ratones ICR machos, de 20-25 g, ayunados durante la noche. Entre ellos, 9 ratones fueron administrados oralmente por sonda (10 mg/kg), se recogieron las sangres de 3 ratones en cada punto temporal de recogida de sangre y se recogieron alternativamente las sangres de los 9 ratones. A los otros 9 ratones se les administró por vía intravenosa el compuesto (1 mg/kg), se recogieron las sangres de 3 ratones en cada punto temporal de recogida de sangre y se recogieron alternativamente las sangres de los 9 ratones. Las demás operaciones fueron las mismas que las del ensayo farmacocinético en ratas.

[Tabla 5] Resultados de la prueba farmacocinética en ratones

Compuesto de prueba	Parámetros farmacocinéticos <i>in vivo</i> en ratones							
	Administración intravenosa (1 mg/kg)				Administración oral por sonda (10 mg/kg)			
	CL (L/h/kg)	Vz (L/kg)	AUC0-t (h*ng/ mL)	T _{1/2} (h)	C _{máx} (ng/ mL)	T _{máx} (hr)	AUC0-t (h*ng/ mL)	T _{1/2} (h)
Compuesto de control	3.45	1.67	290	0.34	2042	0.25	2902	0.83
Compuesto I-1R	2.09	1.05	495	0.37	6939	0.42	6123	0.67
Compuesto I-2R	1.60	0.88	626	0.38	6357	0.25	6368	0.87

[Tabla 6] Resultados de la prueba farmacocinética en ratas

Compuesto de prueba	Parámetros farmacocinéticos <i>in vivo</i> en ratas	
	Administración intravenosa (1 mg/kg)	Administración oral por sonda (10 mg/kg)

	CL (L/h/kg)	Vz (L/kg)	AUC _{0-t} (h*ng/ mL)	T _{1/2} (h)	C _{máx} (ng/ mL)	T _{máx} (hr)	AUC _{0-t} (h*ng/ mL)	T _{1/2} (h)
Compuesto de control	1.76	1.12	580	0.45	2591	0.42	4874	1.31
Compuesto I-1R	1.28	0.76	828	0.43	3394	0.5	6333	2.51
Compuesto I-2S	1.51	0.74	661	0.34	2416	0.42	3688	1.91
Compuesto I-2R	0.28	0.21	3648	0.50	15844	0.33	20675	2.56

Los resultados experimentales indican que, en comparación con el compuesto de control, los compuestos de la presente divulgación presentan mejores propiedades farmacocinéticas. Especialmente en ratas, la tasa de eliminación (CL) del compuesto I-2R de la presente divulgación es mucho menor, el cual es aproximadamente 1/4 de la del compuesto de control, lo que indica que este compuesto es relativamente estable en el organismo, y su C_{máx} oral y AUC_{0-t} pueden alcanzar 6.1 veces y 4.2 veces la del compuesto de control, respectivamente.

Ejemplo de prueba 6: Prueba de inhibición de la actividad de la enzima ATX en plasma humano

Se recolectó sangre entera de voluntarios sanos y se anticoaguló con heparina. Los tubos de recolección de sangre se centrifugaron a 3,000 rpm durante 10 min, y se tomó el plasma, que se almacenó a -80°C para su uso.

El compuesto se diluyó en serie con DMSO de acuerdo con los requisitos de concentración convencionales y, a continuación, se añadieron 3 µl del compuesto diluido a una placa de 96 pocillos y 147 µl de PBS a cada pocillo que contenía 3 µl del compuesto. Tras mezclar homogéneamente, se extrajeron 50 µl de la mezcla y se añadieron a una nueva placa de 96 pocillos. El plasma humano se sacó del frigorífico a -80°C y se descongeló mediante agitación rápida en un baño de agua a 37°C. Se tomaron 50 µL del plasma humano y se añadieron a la placa de 96 pocillos que contenía 50 µL del compuesto diluido (el sistema final era DMSO al 1%). El grupo sin el compuesto se estableció como grupo de control positivo. La placa de 96 pocillos se agitó y mezcló uniformemente, y se incubó a 37°C durante 3 h. También se proporcionó un grupo en blanco, y el plasma del grupo en blanco se almacenó a -80°C. El grupo en blanco se proporciona para determinar la concentración basal de LPA endógeno.

Una vez finalizada la incubación, el grupo en blanco se descongeló en hielo y se transfirió a una placa de incubación. Se añadió a la placa de incubación un exceso de acetonitrilo que contenía el patrón interno LPA17:0 para precipitar la proteína plasmática. Tras centrifugación en vórtex, se tomó el sobrenadante y se diluyó, y se obtuvo un área de pico de LPA18: 2 y un área de pico del patrón interno LPA17: 0 se detectaron mediante espectrometría de masas LC-MSMS.

Se calculó una relación del área de pico de LPA18: 2 al área del pico del patrón interno LPA17: 0, y se calculó una tasa de inhibición de la formación de LPA18: 2 según la fórmula siguiente:

Tasa de inhibición (%) = 100-(grupo de compuestos con diferente concentración - grupo en blanco)/(grupo de control positivo - grupo en blanco)*100

De acuerdo con las tasas de inhibición de diferentes concentraciones del compuesto, se calculó el valor IC₅₀ del compuesto, que está relacionado con la inhibición de la actividad de la enzima ATX en plasma humano.

[Tabla 7] Resultados de los efectos inhibitorios de los compuestos de prueba sobre la actividad de la enzima ATX en plasma humano

Compuesto de ensayo	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de control	13.0
Compuesto I-1R	12.0
Compuesto I-2S	2.1
Compuesto I-2R	4.73

Los resultados experimentales muestran que los compuestos de la presente divulgación tienen una buena actividad inhibitoria sobre la enzima ATX en plasma humano, pueden inhibir eficazmente la actividad de la enzima ATX y son significativamente mejores que el compuesto de control.

5 Ejemplo de prueba 7: Modelo de IPF inducido por bleomicina en ratas

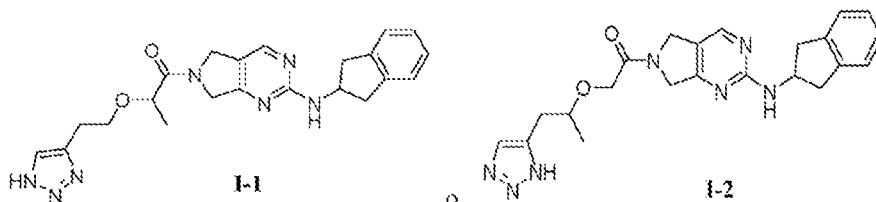
Utilizando ratas macho BN, 180-240 g, se indujo un modelo de fibrosis pulmonar idiopática (modelo IPF) con una dosis de 5U/kg de bleomicina. Una vez establecido el modelo, los animales se dividieron aleatoriamente en grupos, que incluían un grupo de control con disolvente, un grupo con GLPG-1690 (compuesto clínico de fase III de Galapagos), un grupo con compuesto de control, un grupo con compuesto I-2S y un grupo con compuesto I-2R. Al segundo día de haberse establecido el modelo, se administró a los animales por vía oral mediante sonda dos veces al día, administrándose al grupo de administración una dosis de 30 mg/kg cada vez, y al grupo de control con disolvente se le administró un disolvente en blanco, y la administración continuó durante 21 días.

Durante la administración, se pesó el peso corporal cada tres días. El día 21 de la administración, se realizó un lavado alveolar 2 h después de la primera administración, se contaron las células inflamatorias en el fluido de lavado y se detectaron los biomarcadores asociados en el sobrenadante del fluido de lavado. Tras el lavado, se fijaron los pulmones izquierdos de las ratas y se tiñeron con la tinción tricrómica de Masson para puntuar la patología de la fibrosis. Los lóbulos pulmonares restantes se criopreservaron. Se tomaron el sobrenadante del fluido de lavado alveolar y el tejido pulmonar recién congelado de los tres grupos de compuestos y se detectó un contenido de proteína TGF- β 1 y una cantidad de proteína total mediante ELISA, y se calculó la cantidad de TGF- β 1 por miligramo de proteína total.

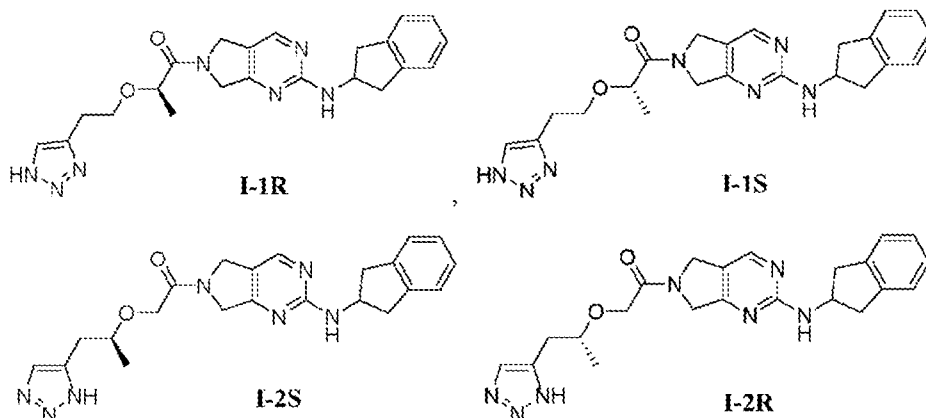
Los resultados experimentales indican que las reducciones de peso de los animales de los grupos del compuesto I-2S y del compuesto I-2R fueron significativamente menores que las del grupo del compuesto de control, y los compuestos de la presente divulgación tienen mejor seguridad (los resultados se ilustran en la FIG. 1); los contenidos de TGF- β 1 en el sobrenadante del fluido de lavado alveolar y en el tejido pulmonar recién congelado del grupo del compuesto I-2R son significativamente inferiores a los del grupo de control con disolvente, por lo que el compuesto de la presente divulgación tiene un efecto antifibrosis significativo (los resultados se muestran en la FIG. 2).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, siendo un compuesto representado por la Fórmula I-1 o la Fórmula I-2; o siendo un tautómero, un estereoisómero, un hidrato, un solvato o una sal del compuesto representado por la Fórmula I-1 o la Fórmula I-2,



2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es uno de los siguientes compuestos; o un tautómero, un estereoisómero, un hidrato, un solvato o una sal de uno de los siguientes compuestos,



3. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 como ingrediente activo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir al menos uno seleccionado entre cáncer, enfermedad metabólica, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad de fibrosis, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de proliferación, enfermedad inflamatoria, dolor, enfermedad autoinmune, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, trastorno dermatológico y/o enfermedad anormal relacionada con la angiogénesis.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir al menos uno seleccionado entre diabetes tipo II, esteatohepatitis no alcohólica, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor relacionado con la artrosis, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática o fibrosis renal.

6. Una combinación de fármacos, que comprende:

el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3; y

un fármaco adicional para tratar o prevenir el cáncer, enfermedad metabólica que comprende diabetes tipo II, enfermedad renal, enfermedad hepática que comprende esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad fibrosa que comprende fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y fibrosis renal, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de proliferación, enfermedad inflamatoria, dolor que comprende dolor neuropático y dolor inflamatorio, enfermedad autoinmune, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, trastorno dermatológico y/o enfermedad anormal relacionada con la angiogénesis.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, o la combinación de fármacos de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento o prevención de al menos una seleccionada entre cáncer, enfermedad metabólica, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad de fibrosis, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de proliferación, enfermedad inflamatoria, dolor, enfermedad autoinmune, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular,

enfermedades neurodegenerativas, trastorno dermatológico, y/o enfermedad anormal relacionada con la angiogénesis.

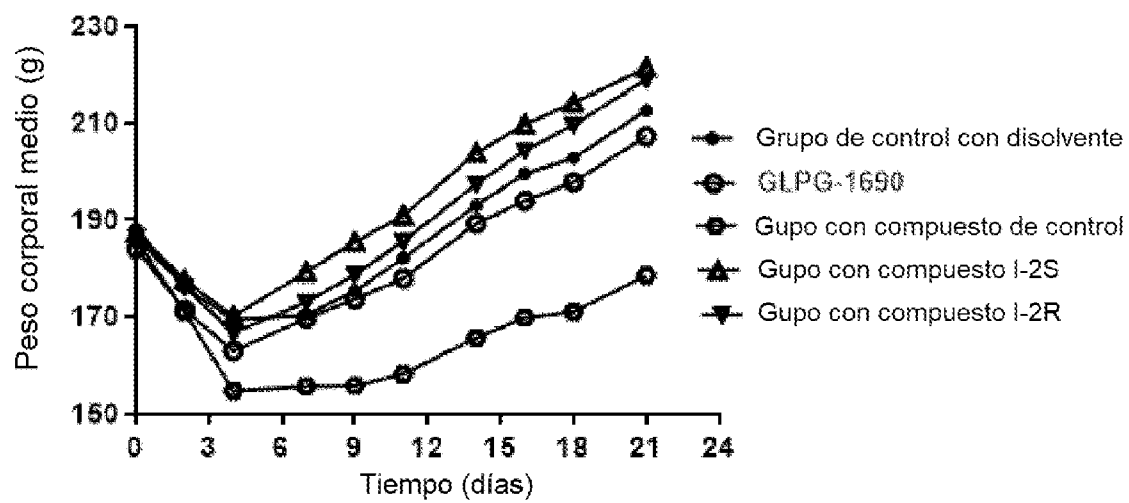


FIG. 1

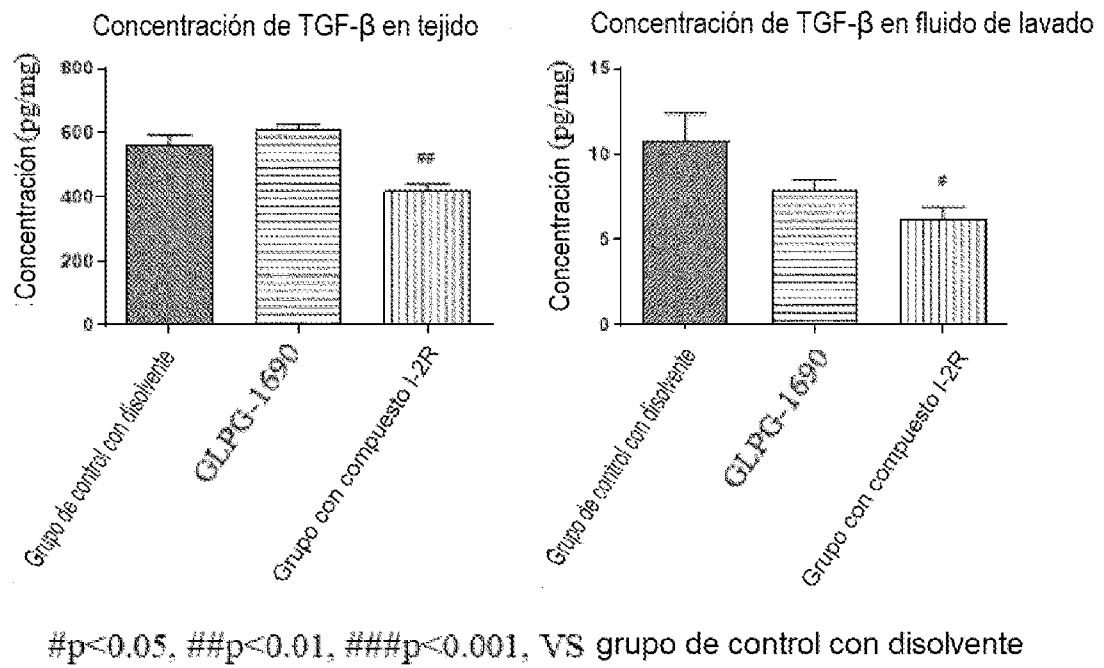


FIG. 2