

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 872 775**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2016 PCT/GB2016/053579**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17085483**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2016 E 16801015 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.03.2021 EP 3377494**

(54) Título: **Compuestos de pirropirimidina como inhibidores de MNK**

(30) Prioridad:

20.11.2015 GB 201520499

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2021

(73) Titular/es:

LIFEARC (100.0%)
7th Floor Lynton House, 7-12 Tavistock Square
London, Greater London WC1H 9LT, GB

(72) Inventor/es:

WINTER-HOLT, JON JAMES;
MCIVER, EDWARD GILES;
LEWIS, STEPHEN y
OSBORNE, JOANNE

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

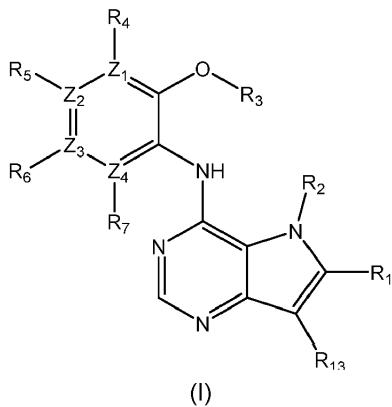
ES 2 872 775 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirropirimidina como inhibidores de MNK

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de pirrolopirimidina fusionada que son capaces de inhibir una o más quinasas, más particularmente, serina/treonina proteína quinasas de interacción con MAP quinasa (MNK). Los compuestos presentan potenciales aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo trastornos proliferativos y enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer.
- 10 Antecedentes de la invención
- La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la actividad enzimática de las serina/treonina proteína quinasas de interacción con MAP quinasa (MNK). Las proteínas MNK están codificadas por los dos genes MKNK1 y MKNK2, que dan lugar a MNK1 y 2. Ambas proteínas vienen en dos isoformas generadas mediante procesamiento alternativo. La isoforma más corta, denominada MNK1b/2b, no presenta dominio de unión a MAP quinasa, que resulta en una actividad basal baja (Buxade et al., *Front Biosci.* 5359-5373, 2008). MNK1a se activa mediante la unión de ERK y p38 pero no de JNK, mientras que MNK2a aparentemente sólo resulta activada por ERK.
- 15
- 20 Los dominios catalíticos de MNK1 y 2 son muy similares. Sin embargo, los dominios son muy diferentes de otras quinasas, ya que muestran un motivo DFD en el sitio de unión a ATP en lugar del típico motivo DFG, lo que sugiere una conformación de bucle de activación alterada (Jauch et al., *EMBO J.* 4020-4032, 2006). MNK1/2 se expresa ubícuamente con el factor 4E de inicio eucariótico fosforilado (eIF4E), la fosfolipasa citoplasmática A2 (cPLA2), la proteína A1 de unión a ARN nuclear heterogéneo (hnRNP A1), los factores de procesamiento asociados a la proteína de unión de tramo de polipirimidinas (PSF) y Sprouty 2 (hSPRY2) (Buxade et al., *Front Biosci.* 5359-5373, 2008).
- 25
- 30 Las MNK se han asociado a cáncer mediante la fosforilación de eIF4E. eIF4E es un oncogén que es amplificado en el cáncer y es fosforilado únicamente por las MNK (Konicek et al., *Cell Cycle* 2466-2471, 2008). La sobreexpresión de eIF4E induce la formación de tumores en modelos animales. La fosforilación incrementada de eIF4E se ha observado en muchos tumores sólidos y metástasis a ganglios linfáticos, donde se correlaciona con un mal pronóstico. eIF4E es un factor limitante de la velocidad en la traducción dependiente de caperuza, en donde dirige los ribosomas a la estructura de caperuza del ARNm, libremente o como parte del complejo de preinicio de eIF4F. Prácticamente todas las proteínas requieren eIF4E para la traducción. La fosforilación de eIF4E conduce a la traducción preferente del ARNm implicado en la supervivencia celular, la angiogénesis y la metástasis del cáncer, tal como el ARNm para la ciclina D1, Myc, Mcl-1, Bcl-2 y VEGF. Dichos ARNm habitualmente son traducidos menos eficientemente debido a 5' UTR largos y complejos. La fosforilación de eIF4E no afecta a la velocidad global de la traducción, aunque se ha sugerido que ayuda en la formación de polisomas, que facilita una traducción más eficiente.
- 35
- 40 Se conocen de la técnica varios inhibidores de MNK1/MNK2. Por ejemplo, las patentes US nº 8.754.079 y nº 8.853.193 (ambas a nombre de Boehringer Ingelheim International GMBH) dan a conocer compuestos de tienopirimidina que son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2. De manera similar, el documento nº WO 2014/135480 (Bayer Pharma Aktiengesellschaft) da a conocer tiazolopirimidina sustituidas con un grupo indazolilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazolilo. El documento nº WO 2014/118226 (Bayer Pharma Aktiengesellschaft) da a conocer pirazolilopirimidinilamino-indazoles sustituidos que son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2. Se hace referencia adicional al documento WO 2008/006547.
- 45
- 50 La presente invención busca proporcionar compuestos alternativos que sean capaces de interferir con la actividad de MNK y sus rutas. Dichos compuestos presentan potenciales aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo trastornos proliferativos y enfermedades neurodegenerativas.
- Exposición de la invención
- Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que:

- 5 R₁ se selecciona de entre:
- H;
 - CO-NR₈R₉, en la que R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico, en el que dicho grupo alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₁₂, y dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre R₁₀ y R₁₂, o R₈ y R₉ se unen, junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, formando un grupo heterocicloalquilo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, y sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre R₁₀ y (CH₂)_mR₁₂,

10 R₂ se selecciona de entre H y alquilo, en el que dicho grupo alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₁₂,

15 R₃ se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre halo, OH y alcoxi,

20 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C,

25 R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, CN, NO₂, OH, alcoxi, NHCO-alquilo, halo y haloalquilo, o

Z₁, Z₃ y Z₄ son todos C; Z₂ es N; R₅ se encuentra ausente y R₄, R₆ y R₇ son tal como se ha definido anteriormente; o Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C; Z₁ es N; R₄ se encuentra ausente y R₅, R₆ y R₇ son tal como se ha definido anteriormente; cada uno de R₁₀ y R₁₁ es, independientemente, alquilo,

30 cada R₁₂ se selecciona independientemente de entre CO₂R₁₀, COOH, OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo opcionalmente se sustituye adicionalmente con uno o más grupos R₁₀,

R₁₃ es H o halo,

y en el que "alquilo" denota un grupo alquilo C₁-C₁₂.

35 Ventajosamente, los compuestos actualmente reivindicados son capaces de inhibir MNK1 y/o MNK2. Además, en una realización, los compuestos actualmente reivindicados ventajosamente muestran una selectividad mejorada para MNK1 y/o MnK2 respecto a otras quinasas en comparación con compuestos conocidos de la técnica.

40 Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto tal como se ha indicado anteriormente y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Un tercer aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente para la utilización en medicina.

50 Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente para la utilización en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

55 Un quinto aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente para la utilización en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, tal como la enfermedad de Alzheimer.

Descripción detallada

50 La presente invención se refiere a compuestos de pirrolopirimidina fusionada que son capaces de inhibir una o más quinasas, más particularmente, MNK.

55 El término "alquilo" se define en la presente memoria como un radical alquilo de cadena lineal o ramificada,

preferentemente alquilo C₁₋₂₀, más preferentemente alquilo C₁₋₁₂, todavía más preferentemente alquilo C₁₋₁₀ o alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

5 El término "cicloalquilo" se define en la presente memoria como un anillo alquilo monocíclico, preferentemente cicloalquilo C₃₋₇, más preferentemente cicloalquilo C₃₋₆. Entre los ejemplos preferentes se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cilohexio o cicloheptilo, o un sistema de anillos bicíclicos fusionados, tal como norbornano.

El término "halógeno" se define en la presente memoria como cloro, flúor, bromo o yodo.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático C₆₋₁₂ que puede estar benzocondensado, por ejemplo, fenilo o naftilo.

15 El término "heteroarilo" se define en la presente memoria como un anillo aromático C₂₋₁₂ monocíclico o bicíclico que comprende uno o más heteroátomos (que pueden ser iguales o diferentes), tales como oxígeno, nitrógeno o azufre. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados se incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isothiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos, tales como benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, etc.; o piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, phthalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, etc.

20 20 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alifático monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente interrumpido por uno o más grupos -(CO)- en el anillo y/o que opcionalmente contiene uno o más dobles enlaces en el anillo. Preferentemente, el grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃₋₇, más preferentemente un heterocicloalquilo C₃₋₆. Alternativamente, el grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄₋₇, más preferentemente un heterocicloalquilo C₄₋₆. Entre los grupos heterocicloalquilo preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

30 30 En una realización preferente, cada R₁₂ se selecciona independientemente de entre OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁ y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo opcionalmente se sustituye adicionalmente con uno o más grupos R₁₀.

En una realización preferente:

35 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, y R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, alcoxi y halo.

En una realización preferente:

40 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, R₄, R₅, R₆ y R₇ son todos H, o R₄, R₆ y R₇ son todos H y R₅ es halo.

En una realización preferente, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C; R₄, R₆ y R₇ son todos H, y R₅ es flúor.

45 En una realización preferente:

Z₁ es N, y Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, R₄ se encuentra ausente, y R₅, R₆ y R₇ son todos H o halo.

50 En una realización preferente, R₃ se selecciona de entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre flúor, OH y metoxi.

55 En una realización preferente, R₃ es alquilo, más preferentemente, isopropilo.

En una realización altamente preferente, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C; R₄, R₆ y R₇ son todos H, y R₅ es flúor, y R₃ es isopropilo.

60 En una realización altamente preferente, R₁ es H.

En una realización preferente, R₁ es CO-NR₈R₉, en el que R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico, en el que dicho grupo alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₁₂, y dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos

65

seleccionados de entre R_{10} y R_{12} .

En una realización más preferente, R_1 es $CO-NR_8R_9$ en el que uno de entre R_8 y R_9 es H, y el otro es alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre $NR_{10}R_{11}$ y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R_{10} . Preferentemente, el heterocicloalquilo es piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R_{10} .

En una realización altamente preferente, R_1 es $\text{CO-NR}_8\text{R}_9$ en el que uno de entre R_8 y R_9 es H, y el otro es alquilo sustituido opcionalmente con NMe_2 .

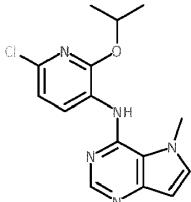
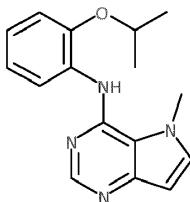
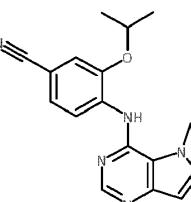
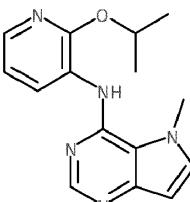
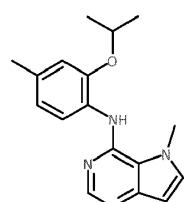
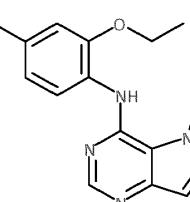
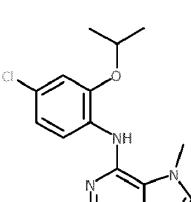
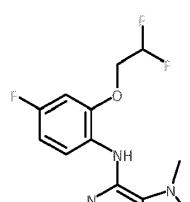
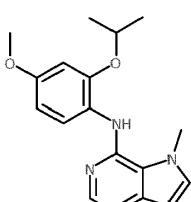
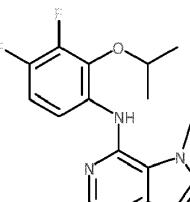
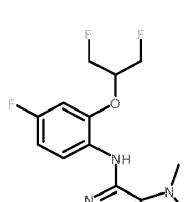
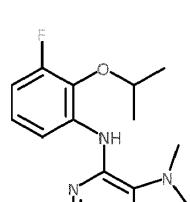
En una realización preferente, R_2 se selecciona de entre H y alquilo, en el que dicho alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre OH y alcoxi.

En una realización más preferente, R_2 se selecciona de entre H, metilo, etilo, isopropilo, hidroxietilo y metoxietilo.

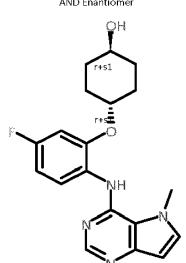
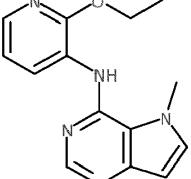
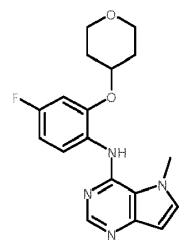
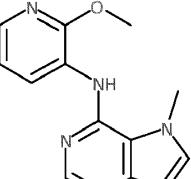
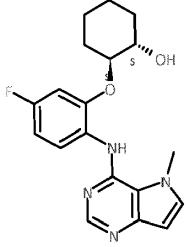
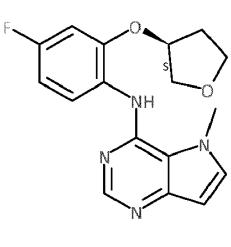
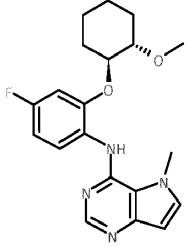
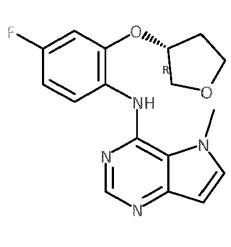
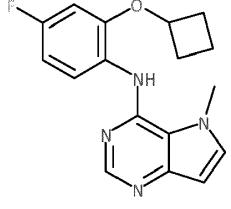
En una realización más preferente, R_{13} es H o Cl, más preferentemente, H.

En una realización, el compuesto de la invención se selecciona de entre los siguientes:

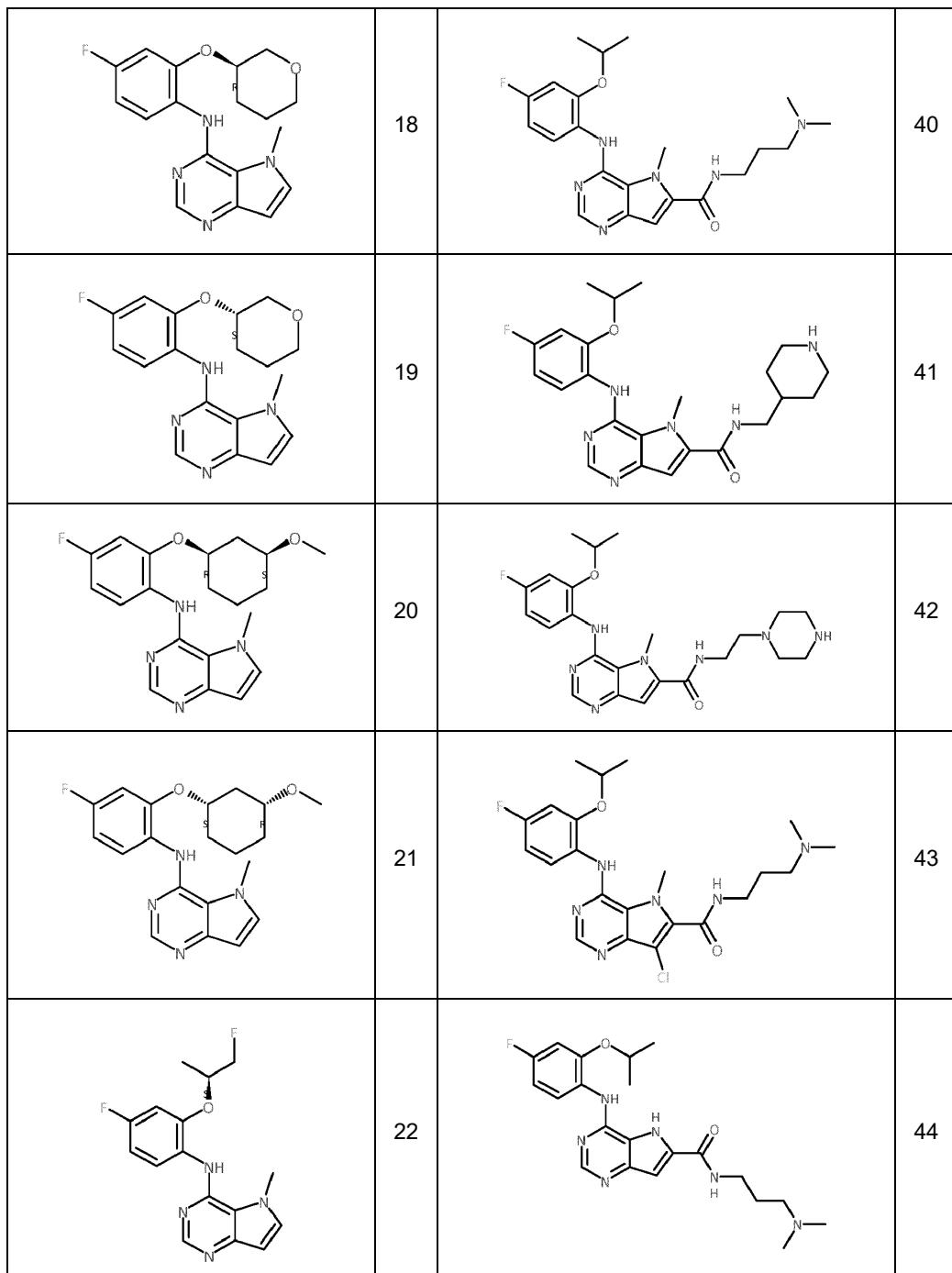
(continuación)

	6		28
	7		29
	8		30
	9		31
	10		32
	11		33

(continuación)

	12		34
	13		35
			36
	15		37
	16		38
	17		

(continuación)



sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Aplicaciones terapéuticas

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente para la utilización en medicina.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente para la utilización en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

En un aspecto preferente, el compuesto de la invención está destinado a la utilización en el tratamiento de una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, una respuesta inmunitaria celular

inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la ruta de MNK1-1.

- 5 En una realización preferente, la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos.
- 10 Más preferentemente, el compuesto está destinado a la utilización en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.
- 15 Debido a que las MNK son las únicas quinásas que es conocido que fosforilan elF4E, la inhibición de la fosforilación de elF4E mediante inhibición de las MNK se espera que afecte negativamente a estas rutas y, por lo tanto, interfiera con el avance del cáncer y las metástasis. Inesperadamente, los ratones con doble inactivación MNK1/2 no muestra un fenotipo manifiesto, lo que resulta inesperado, dado el papel central de elF4E. Sin embargo, la fosforilación por MNK de elF4E en la serina 209 se cree que resulta importante para la actividad oncogénica de elF4E, ya que la sobreexpresión de MNK1 constitutivamente activo, pero no de MNK1 de quinasa activa, se ha demostrado que acelera la formación de tumores en fibroblastos embrionarios de ratón (Chrestensen et al., Genes Cells 1133-1140, 2007). La MNK1 constitutivamente activa, pero no la quinasa Dead, también se ha mostrado que estimula el crecimiento tumoral en un modelo transgénico Eμ-Myc en células madre hematopoyéticas. A la inversa, la deficiencia de MNK (doble inactivación) se ha encontrado que retrasa el desarrollo de tumores en un modelo de linfoma inducido por la pérdida de PTEN (Ueda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 13984-13990, 2010). Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos utilizando formas mutadas de elF4E. elF4E S209D imita la versión fosforilada de elF4E y elF4E S209A no puede fosforilarse. Los ratones reconstituidos con células que expresan el mutante S209A eran defectivos en la estimulación de la tumorigénesis. En contraste, los ratones reconstituidos con células que expresan el mutante S209D fosfomimético mostraban una aparición tumoral acelerada (Wendel et al., Genes Dev. 3232-3237, 2007).
- 30 La inhibición farmacológica de MNK utilizando el agente antifúngico cercosporamida se ha mostrado que bloquea eficazmente la fosforilación de elF4E en los 30 minutos siguientes a la administración oral en tejidos de ratón normales y tumores xenoinjertados, reduciendo el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto HCT116 y suprimiendo el crecimiento expansivo de metástasis pulmonares de melanoma B16. En conjunto, estos datos apoyan la idea de que el bloqueo de la función de Mnk, y la fosforilación de elF4E, podrían ser una estrategia anticáncer atractiva (Konicek et al., Cancer Res. 1849-1857, 2011). La idea se ha visto apoyada adicionalmente por la utilización de compuestos inhibidores de MNK más específicos en modelos celulares de leucemia, en los que se ha mostrado que los inhibidores de MNK presentan un efecto antiproliferativo (Teo et al., Mol. Pharmacol. 380-389, 2015; Teo et al., Cancer Lett. 612-623, 2015).
- 35 Además del cáncer, las MNK son dianas prometedoras para la terapia antiinflamatoria. Se ha demostrado que las MNK participan en la regulación de la producción de TNF a nivel post-transcripcional. La expresión de TNF está controlada a través de elementos ricos en AU en la 3' UTR de su ARNm. Se ha mostrado que la inhibición o inactivación de MNK de MNK1 inhibe la producción de TNF en células Jurkat, mientras que la sobreexpresión de 3' UTR de TNF potencia la expresión de un constructo informador (Buxade et al., Immunity 177-189, 2005). En la línea celular de macrófagos RAW264.7, la estimulación con diferentes agonistas de TLR, LPS o ADN CpG en presencia de inhibidor de MNK redujo la producción de TNF, correlacionado con un incremento de la degradación del ARNm de TNF (Rowlett et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. G452-459, 2008). En BMDM aisladas de un modelo de ratón espontáneo de ileítes similar a enfermedad de Crohn, el tratamiento con inhibidor de MNK inhibió la producción de TNF e IL-6. Un estudio en la línea celular monocítica THP-1 mostró que la liberación de IL-1β e IL-8 inducida por toxina Shiga podía ser bloqueada por el inhibidor de MNK, CGP57380 en 73-96% (Cherla et al., J. Leukoc. Biol. 397-407, 2006). En los neutrófilos, se muestra que MNK desempeña un papel en la activación de los neutrófilos en respuesta a la estimulación con LPS y TNF. La inhibición de MNK no sólo afectó a la producción de citoquinas por neutrófilos, sino que también inhibió el efecto antiapoptótico de TNF y LPS sobre los neutrófilos.
- 40 Otro estudio muestra una producción reducida de TNF en los queratinocitos en presencia del inhibidor de MNK CGP57380 junto con una expresión reducida de IL-1 β e IL-6, implicando de esta manera la MNK en la regulación de la expresión de citoquinas proinflamatorias en enfermedades inflamatorias de la piel (Kjellerup et al., Exp. Dermatol. 498-504, 2008). La interleuquina-17 es una citoquina proinflamatoria que actúa sinérgicamente con TNF e IL-1β. En las células T CD4 murinas activadas bajo condiciones de Th17 en presencia de inhibidor de MNK, se ha detectado el bloqueo de la fosforilación de elF-4E, resultando en una producción reducida de IL-17 sin afectar al ARNm de IL-17 (Noubade et al., Blood 3290-3300, 2011). RANTES, que es una quimioquina que participa en la diferenciación terminal de las células T, se ha encontrado que se encuentra regulada indirectamente por MNK mediante su regulador transcripcional principal RFLAT1. La inhibición de MNK se mostró que reducía la producción de RFLAT1 (Nikolcheva et al., J. Clin. Invest. 119-126, 2002).

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente para la utilización en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, más preferentemente una tauopatía.

- 5 Las tauopatías son una clase de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la agregación patológica de la proteína tau en el cerebro humano. La mejor conocida de estas enfermedades es la enfermedad de Alzheimer (EA), en la que la proteína tau se deposita dentro de las neuronas en forma de ovillos neurofibrilares (ONF). Los ovillos se forman mediante hiperfosforilación de una proteína asociada a microtúbulos conocida como tau, causando que se agregue en una forma insoluble. Dichas agregaciones de proteína tau hiperfosforilada también se denominan PHF, por sus siglas en inglés, "filamentos helicoidales emparejados".

En una realización preferente de la invención, la tauopatía es la enfermedad de Alzheimer.

- 15 Otro aspecto se refiere a la utilización de un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo. Preferentemente, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.

- 20 Otro aspecto se refiere a la utilización de un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo, preferentemente cáncer o leucemia.

Preferentemente, el compuesto se administra en una cantidad suficiente para inhibir una o más quinasas, preferentemente MNK1 y/o MNK2.

- 25 El compuesto puede administrarse en una cantidad para inhibir MNK1.

El compuesto puede administrarse en una cantidad para inhibir MNK2.

- 30 Un compuesto de la invención puede utilizarse en la preparación de un medicamento destinado a la prevención o tratamiento de un trastorno causado, asociado o acompañado de cualquier actividad anormal contra una diana biológica, en la que la diana es una quinasa, más preferentemente MNK.

35 Se describe además un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con una proteína quinasa. El método se lleva a cabo mediante la administración en un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, de por sí o, más preferentemente, como parte de una composición farmacéutica, mezclada con, por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se detalla posteriormente en la presente memoria.

- 40 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método de tratamiento de un mamífero que presenta un estado de enfermedad aliviado mediante la inhibición de una proteína quinasa, en el que el método comprende administrar en un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

Preferentemente, el estado de enfermedad se alivia mediante la inhibición de la proteína quinasa MNK.

- 45 Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

- 50 El término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea dada, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos o fácilmente desarrollados a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los profesionales de las técnicas química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

- 55 El término "administrar" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un método para reunir un compuesto de la presente invención y una proteína quinasa de manera que el compuesto pueda afectar a la actividad enzimática de la proteína quinasa directamente, es decir, mediante interacción con la proteína quinasa misma, o indirectamente, es decir, mediante interacción con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la proteína quinasa. Tal como se utiliza en la presente memoria, la administración puede llevarse a cabo *in vitro*, es decir, en una probeta, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de un organismo vivo.

- 60 En la presente memoria, el término "tratando" incluye anulando, sustancialmente inhibiendo, retrasando o revertiendo el avance de una enfermedad o trastorno, mejorando sustancialmente los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, o previniendo simultáneamente la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

En la presente memoria, el término "previniendo" se refiere a un método de evitar que inicialmente un organismo adquiera un trastorno o enfermedad.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad del compuesto que se administra que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno bajo tratamiento.

5 Para cualquier compuesto utilizado en la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz, también denominada en la presente memoria dosis terapéuticamente eficaz, puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Por ejemplo, puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la IC₅₀ o la IC₁₀₀ según se determina en cultivo celular. Dicha información puede utilizarse más exactamente para determinar dosis útiles en el ser humano. Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*. Mediante la utilización de dichas directrices iniciales, el experto ordinario en la materia podrá determinar una dosis eficaz en el ser humano.

Además, la toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos indicados en la presente memoria pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, p.ej., mediante determinación de la LD₅₀ y la ED₅₀. La proporción de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre LD₅₀ y la ED₅₀. Resultan preferentes los compuestos que muestren índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos de dichos ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden utilizarse para formular un intervalo de dosis que no resulta tóxico para la utilización en el ser humano. La dosis de dichos compuestos se encuentra preferentemente comprendida dentro del intervalo de concentraciones circulantes que incluye la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de dicho intervalo, dependiendo de la forma de administración utilizada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser seleccionadas por el médico individual en vista de la condición del paciente (ver, p.ej., Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, capítulo 1, página 1, 1975).

25 La cantidad de dosis e intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del compuesto activo que resulten para mantener el efecto terapéutico. Las dosis habituales en el paciente para la administración oral se encuentran comprendidas entre aproximadamente 50 y 2000 mg/kg/día, comúnmente entre aproximadamente 100 y 1000 mg/kg/día, preferentemente entre aproximadamente 150 y 700 mg/kg/día y lo más preferentemente entre aproximadamente 250 y 500 mg/kg/día. Preferentemente, los niveles en suero terapéuticamente eficaces se consiguen mediante la administración de múltiples dosis cada día. En casos de administración local o incorporación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática. El experto en la materia podrá optimizar las dosis locales terapéuticamente eficaces sin necesidad de experimentación indebida.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, "enfermedad o trastorno relacionado con quinasa" se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por una actividad de quinasa inapropiada o una sobreactividad de una quinasa tal como se define en la presente memoria. Actividad inapropiada se refiere a: (i) expresión de quinasa en células que normalmente no expresan dicha quinasa, (ii) expresión de quinasa incrementada que conduce a una proliferación celular, diferenciación y/o crecimiento no deseado, o (iii) expresión de quinasa reducida que conduce a reducciones no deseadas de la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. Sobreactividad de la quinasa se refiere a la amplificación del gen codificante de una quinasa particular o la producción de un nivel de actividad de quinasa que puede correlacionarse con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, a medida que se incrementa el nivel de la quinasa, se incrementa la gravedad de uno o más síntomas del trastorno celular). La sobreactividad también puede ser el resultado de la activación independiente de ligando o constitutiva como resultado de mutaciones, tales como delecciones de un fragmento de una quinasa responsable de la unión de ligando.

45 Entre las enfermedades o trastornos preferentes para la prevención de los cuales los compuestos indicados en la presente memoria pueden resultar útiles se incluyen trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.

50 De esta manera, la presente invención proporciona la utilización de compuestos tal como se define en la presente memoria para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las que resulta deseable inhibir la MNK. Entre dichas enfermedades se incluyen trastornos proliferativos y enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, tal como se ha indicado anteriormente.

55 Composiciones farmacéuticas

60 Para la utilización según la presente invención, los compuestos, o sal o éster fisiológicamente aceptable, u otro derivado fisiológicamente funcional de los mismos, indicado en la presente memoria, pueden presentarse como una formulación farmacéutica, que comprende los compuestos o sal o éster fisiológicamente aceptable de los mismos, u otro derivado fisiológicamente aceptable de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El portador o portadores deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma1. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para el uso humano o animal en medicina humana y veterinaria.

Pueden encontrarse ejemplos de dichos excipientes adecuados para las diversas formas diferentes de composiciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria en "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2a edición, editado por A Wade y PJ Weller, 1994.

- 5 Los portadores o diluyentes aceptables para la utilización terapéutica son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985).
- 10 Entre los ejemplos de portadores adecuados se incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Entre los ejemplos de diluyentes adecuados se incluyen etanol, glicerol y agua.
- 15 La elección de portador, excipiente o diluyente farmacéutico puede seleccionarse según la vía deseada de administración y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el portador, excipiente o diluyente, cualquier ligante o ligantes, lubricante o lubricantes, agente o agentes de suspensión, agente o agentes de recubrimiento, o agente o agentes solubilizadores, tampón o tampones, agente o agentes activos en superficie, espesante o espesantes, conservante o conservantes (incluyendo antioxidantes) adecuados, y similares, y sustancias incluidas con el fin de convertir la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado.
- 20 Entre los ejemplos de ligantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticos, tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.
- 25 Entre los ejemplos de lubricantes adecuados se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares.
- 30 En la composición farmacéutica pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, pigmentos e incluso agentes saborizantes. Entre los ejemplos de conservantes se incluyen benzoato sódico, ácido súrbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También pueden utilizarse antioxidantes y agentes de suspensión.
- 35 Entre las formulaciones farmacéuticas se incluyen las adecuadas para la administración oral, tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), nasal y pulmonar, p.ej., mediante inhalación. La formulación puede, en caso apropiado, presentarse convenientemente en unidades de dosis discretas y puede prepararse mediante cualesquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, en caso necesario, conformar el producto en la formulación deseada.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral, en las que el portador es un sólido, se presentan más preferentemente como formulaciones de dosis unitaria, tales como bolos, cápsulas o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo. Puede prepararse una tableta mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Pueden prepararse tabletas comprimidas mediante prensado en una máquina adecuada del compuesto activo en una forma de flujo libre, tal como polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un agente ligante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, agente activo en superficie o agente dispersante. Pueden prepararse tabletas moldeadas mediante moldeo de un compuesto activo con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden recubrirse opcionalmente y, en caso de no recubrirse, opcionalmente pueden ranurarse. Pueden prepararse cápsulas mediante llenado con un compuesto activo, solo o mezclado con uno o más ingredientes accesorios, en las cubiertas de cápsula, sellándolas después de la manera habitual. Los sellos son análogos a las cápsulas, en las que un compuesto activo junto con cualquier ingrediente o ingredientes accesorios se sellan en una cubierta de papel de arroz. También puede formularse un compuesto activo en forma de gránulos dispersables, que pueden, por ejemplo, suspenderse en agua antes de la administración o pulverizarse sobre un alimento. Los gránulos pueden envasarse, p.ej., en un sobre. Las formulaciones adecuadas para la administración oral en las que el portador es un líquido pueden presentarse en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

administración parenteral se incluyen soluciones o suspensiones estériles de un compuesto activo en vehículos acuosos u oleaginosos.

- 5 Las preparaciones inyectables pueden adaptarse para la inyección de un bolo o la infusión continua. Dichas preparaciones se presentan convenientemente en recipientes unidosis o multidosis que se sellan después de la introducción de la formulación hasta que se necesitan para la utilización. Alternativamente, el compuesto activo puede encontrarse en forma de polvos para la reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej., agua libre de pirógenos estéril, antes de la utilización.
- 10 También puede formularse un compuesto activo en forma de preparaciones de depósito de acción prolongada, que pueden administrarse mediante inyección intramuscular o mediante implantación, p.ej., subcutánea o intramuscular. Entre las preparaciones de depósito pueden incluirse, por ejemplo, materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados, o resinas de intercambio iónico. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden resultar particularmente convenientes para la utilización profiláctica.
- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar por la vía bucal se presentan de manera que las partículas que contienen un compuesto activo y deseablemente presentan un diámetro en el intervalo de entre 0,5 y 7 micras se administren en el árbol bronquial del receptor.
- 20 Como una posibilidad, dichas formulaciones se encuentran en forma de polvos finamente triturados que pueden presentarse convenientemente en una cápsula perforable, convenientemente de, por ejemplo, gelatina, para la utilización en un dispositivo para la inhalación, o alternativamente, como una formulación autopropelente que comprende un compuesto activo, un propelente líquido o gaseoso adecuado y opcionalmente otros ingredientes, tales como un surfactante y/o un diluyente sólido. Entre los propelentes líquidos adecuados se incluyen propano y los clorofluorocarbonos, y entre los propelentes gaseosos adecuados se incluyen el dióxido de carbono. Las formulaciones autopropelentes también pueden utilizarse, en las que se dispensa un compuesto activo en forma de gotas de solución o suspensión.
- 25 Dichas formulaciones autopropelentes son análogas a las conocidas de la técnica y pueden prepararse mediante procedimientos establecidos. Convenientemente, se presentan en un recipiente provisto de una válvula manualmente accionable o de funcionamiento automático que presenta las características de pulverización deseadas; ventajosamente, la válvula es de tipo dosificador que suministra un volumen fijo, por ejemplo 25 a 100 microlitros, con cada accionamiento de la misma.
- 30 Como posibilidad adicional, un compuesto activo puede encontrarse en forma de una solución o suspensión para la utilización en un atomizador o nebulizador, en el que se utiliza un flujo de aire acelerado o la agitación ultrasónica para producir una fina niebla de gotas para la inhalación.
- 35 Entre las formulaciones adecuadas para la administración nasal se incluyen preparaciones generalmente similares a las indicadas anteriormente para la administración pulmonar. Al dispensarse, dichas formulaciones deseablemente deberían presentar un diámetro de partícula en el intervalo de entre 100 y 200 micras para permitir la retención en la cavidad nasal; lo anterior puede conseguirse, según resulte apropiado, mediante la utilización de unos polvos de un tamaño de partícula adecuado o la elección de una válvula apropiada. Entre otras formulaciones adecuadas se incluyen polvos gruesos con un diámetro de partícula en el intervalo de entre 20 y 500 micras, para la administración mediante inhalación rápida por la vía nasal a partir de un recipiente que se mantiene próximo a la nariz, y gotas nasales que comprenden entre 0,2% y 5% p/v de un compuesto activo en solución o suspensión acuosa o aceitosa.
- 40 Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen, aunque sin limitación, tampón fosfato 0,1 M y, preferentemente, 0,5 M o solución salina al 0,8%. Adicionalmente, dichos portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Son ejemplos de solventes no acuosos, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Entre los portadores acuosos se incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, inclusión solución salina y medios tamponados. Entre los vehículos parenterales se incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, solución de Ringer lactato o aceites fijos. También pueden encontrarse presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.
- 45 Las formulaciones adecuadas para la formulación tópica pueden proporcionarse en forma de, por ejemplo, geles, cremas o pomadas. Dichas preparaciones pueden aplicarse en, p.ej., una herida o úlcera directamente extendida sobre la superficie de la herida o úlcera o transportada sobre un soporte adecuado, tal como un vendaje, gasa, malla o similar que puede aplicarse en y sobre la zona que debe tratarse.
- 50 También pueden proporcionarse formulaciones líquidas o de polvos que pueden pulverizarse o rociarse directamente sobre el sitio que debe tratarse, p.ej., una herida o úlcera. Alternativamente, un portador, tal como un vendaje, gasa, malla o similar, puede pulverizarse o rociarse con la formulación y después aplicarse en el sitio que debe tratarse.
- 55

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria tal como se ha indicado anteriormente, en el que el procedimiento comprender asociar el compuesto o compuestos activos con el portador, por ejemplo mediante mezcla.

5 En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, en caso necesario, conformando el producto. La invención se extiende a métodos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende juntando o asociando un compuesto de fórmula (I) con un portador o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

Sales/ésteres

10 15 Los compuestos de la invención pueden encontrarse presentes en forma de sales, en particular sales farmacéutica y veterinariamente aceptables.

20 Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se incluyen sales de adición de ácido o base adecuadas de los mismos. Puede encontrarse una revisión de sales farmacéuticas adecuadas en Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977. Las sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, p.ej., ácidos hidrohálicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, ácido sulfúrico, sulfato de ácido fosfórico, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato y sulfónico, con ácidos orgánicos carboxílicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que se encuentran no sustituidos o sustituidos (p.ej., con halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácidos oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácidos ascórbico, glicólico, láctico, mágico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico, o con ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos alquil o aril C₁-C₄-sulfónicos que se encuentran no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno), tal como ácido metano-sulfónico o p-tolueno-sulfónico. Las sales que no son farmacéutica o veterinariamente aceptables todavía pueden resultar valiosas como intermediarios.

30 35 Entre las sales preferentes se incluyen, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenoato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanato, glucoheptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, pícrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolato, camphorato, undecanoate y succinato; ácidos orgánicos sulfónicos, tales como metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietano-sulfonato, canforsulfonato, 2-naftalenosulfonato, bencenosulfonato, p-clorobencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, fosfórico y sulfónico.

40 45 50 Se forman ésteres utilizando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que se esterifica. Entre los ácidos orgánicos se incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos (p.ej., con halógeno), tal como ácido acético; con ácido dicarboxílico saturado o insaturado, por ejemplo los ácidos oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico; con ácido hidroxicarboxílico, por ejemplo los ácidos ascórbico, glicólico, láctico, mágico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico, o con ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos alquil o aril C₁-C₄-sulfónicos que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno, tal como ácido metano- o p-toluenosulfónico. Entre los hidróxidos adecuados se incluyen hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico e hidróxido de aluminio. Entre los alcoholes se incluyen alcoholes alcanílicos de 1 a 12 átomos de carbono que pueden estar no sustituidos o sustituidos, p.ej., con un halógeno.

Enantiómeros/tautómeros

55 En todos los aspectos de la presente invención anteriormente comentados, la invención incluye, en caso apropiado, todos los enantiómeros, diastereoisómeros y tautómeros de los compuestos de la invención. El experto en la materia reconocerá compuestos que poseen propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quiral) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes pueden aislarse/prepararse mediante métodos conocidos de la técnica.

60 Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Dichas convenciones son bien conocidas de la técnica (p.ej., ver Advanced Organic Chemistry', 3a edición, ed. March, J., John Wiley and Sons, New York, 1985).

65 Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral pueden utilizarse como mezcla racémica, como mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas bien conocidas y puede utilizarse un enantiómero individual por sí solo.

Estereoisómeros e isómeros geométricos

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros y/o isómeros geométricos, p.ej., 5 pueden poseer uno o más centros asimétricos y/o geométricos y por lo tanto pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas y/o geométricas. La presente invención contempla la utilización de todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de dichos compuestos, y mezclas de los mismos. Los términos utilizados en las reivindicaciones comprenden dichas formas, con la condición de que dichas formas conserven la actividad funcional apropiada (aunque no necesariamente en el mismo grado).

10 La presente invención incluye además todas las variaciones isotópicas adecuadas del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en la que por lo menos un átomo se sustituye por un átomo que presenta el mismo número atómico, aunque una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente 15 presente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en el agente y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Determinadas variaciones isotópicas del agente y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo aquellos en los que se 20 incorpora un isótopo radiactivo, tal como ^3H o ^{14}C , en estudios de distribución en los tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiatos, es decir, ^3H , y el carbono-14, es decir ^{14}C , resultan particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^2H , puede 25 proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una semivida *in vivo* incrementada o necesidades de dosis menores) y por lo tanto puede resultar preferente bajo algunas circunstancias. Por ejemplo, la invención incluye compuestos de fórmula general (I) en los que cualquier átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un átomo de deuterio. Pueden prepararse generalmente variaciones isotópicas del agente de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de la presente invención, mediante 30 procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

35 Se describen además compuestos de la presente invención en forma de profármaco, es decir, compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco parental activo según la fórmula general (I) *in vivo*. Dichos profármacos son generalmente compuestos de la invención en los que uno o más grupos apropiados han sido modificados de manera que la modificación puede revertirse tras la administración en un sujeto humano o mamífero. La reversión habitualmente se lleva a cabo con un enzima naturalmente presente en dicho sujeto, aunque resulta posible la administración de un segundo agente junto con dicho profármaco a fin de llevar a cabo la reversión *in vivo*. Entre los 40 ejemplos de dichas modificaciones se incluyen un éster (por ejemplo, cualquiera de los indicados anteriormente), en los que la reversión puede llevarse a cabo con una esterasa, etc. Otros sistemas tales como los anteriores serán bien conocidos por el experto en la materia.

Solvatos

45 La presente invención incluye además formas solvato de los compuestos de la presente invención. Los términos utilizados en las reivindicaciones comprenden dichas formas.

Polimorfos

50 La invención se refiere además a los compuestos de la presente invención en sus diversas formas cristalinas, formas polimórficas y formas (an)hidras. Se encuentra bien establecido en la industria farmacéutica que los compuestos químicos pueden aislarse en cualquiera de dichas formas mediante ligera modificación del método de purificación y/o 55 aislamiento respecto de los solventes utilizados en la preparación sintética de dichos compuestos.

Administración

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para la administración rectal, nasal, intrabronquial, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, 65 intravenosa, intraarterial e intradérmica), interperitoneal o intratecal. Preferentemente, la formulación es una formulación administrada por vía oral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria, es decir, en forma de partes discretas que contienen una dosis unitaria, o un múltiplo o subunidad de una dosis unitaria. A título de ejemplo, las formulaciones pueden encontrarse en forma de tabletas y cápsulas de liberación sostenida, y pueden prepararse mediante cualquier método conocido de la técnica farmacéutica.

65 Las formulaciones para la administración oral en la presente invención pueden presentarse en forma de: unidades discretas, tales como cápsulas, gélulas, gotas, sellos, píldoras o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo; en forma de unos polvos o gránulos; en forma de una solución, emulsión o suspensión del agente activo en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua o de una emulsión líquida de agua-en-aceite; o en forma de un bolo, etc. Preferentemente, dichas

composiciones contienen entre 1 y 250 mg, y más preferentemente entre 10 y 100 mg, de ingrediente activo en cada dosis.

- 5 Para las composiciones para la administración oral (p.ej., tabletas y cápsulas), la expresión "portador aceptable" incluye vehículos, tales como excipientes comunes, p.ej., agentes ligantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil-metilcelulosa, sacarosa y almidón; agentes de carga y portadores, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálico, cloruro sódico y ácido algínico, y lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato sódico y otros estearatos metálicos, ácido estearato de glicerol-ácido esteárico, silicona líquida, talco, ceras, aceites y sílice coloidal. También pueden utilizarse agentes saborizantes, tales como menta piperita, aceite de Gaulteria, saborizante de cereza y similares. Puede resultar deseable añadir un agente colorante para que la forma de administración resulte fácilmente identificable. Las tabletas también pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos de la técnica.
- 10 15 Puede prepararse una tableta mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Pueden prepararse tabletas comprimidas mediante prensado en una máquina adecuada del agente activo en una forma de flujo libre, tal como polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un agente ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo en superficie o agente dispersante. Pueden prepararse tabletas moldeadas mediante el moldeo en un aparato adecuado de una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y se formulan opcionalmente de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del agente activo.
- 20 25 Entre otras formulaciones adecuadas para la administración oral se incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.
- 30 35 Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que pueden inyectarse por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o esterilizables. Las formas inyectables típicamente contienen entre 10 y 1000 mg, preferentemente entre 10 y 250 mg, de ingrediente activo en cada dosis.
- 40 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria también pueden encontrarse en forma de supositorios, óvulos, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, sprays, soluciones o polvos para uso tópico.
- 50 55 60 65 Un medio alternativo de administración transdérmica es la utilización de un parche cutáneo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede incorporarse en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El ingrediente activo también puede incorporarse, a una concentración de entre 1% y 10% en peso, en una pomada que consiste en una cera blanca o base de parafina blanda blanca junto con dichos estabilizadores y conservantes según se requiera.

Dosis

- 45 El experto ordinario en la materia podrá determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las composiciones de la invención para la administración en un sujeto sin experimentación indebida. Típicamente, el médico determinará la dosis real que resultará más adecuada para el paciente individual y dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la condición particular y el individuo sometido a terapia. Las dosis dadas a conocer en la presente memoria son ejemplares del caso promedio. Evidentemente pueden existir casos individuales que justifiquen intervalos de dosis más elevados o más bajos, y estos intervalos se encontrarán comprendidos dentro del alcance de la presente invención.
- 55 60 65 Según la presente invención, puede administrarse una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para inhibir la quinasa implicada en una condición o enfermedad particular. Evidentemente, dicha cantidad de dosis se modifica adicionalmente según el tipo de administración del compuesto. Por ejemplo, para conseguir una "cantidad eficaz" para la terapia aguda, resulta preferente la administración parenteral de un compuesto de fórmula general (I). Una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, o una formulación similar con excipientes adecuados, resulta más eficaz, aunque también resulta útil una inyección de bolo intramuscular. Típicamente, la dosis parenteral es de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg; preferentemente entre 0,1 y 20 mg/kg, de manera que se mantenga la concentración de fármaco en el plasma a una concentración eficaz para inhibir una quinasa. Los compuestos pueden administrarse una a cuatro veces al día a un nivel para alcanzar una dosis diaria total de entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto inventivo que resulte terapéuticamente eficaz, y la vía por la que se administra mejor dicho compuesto, son fácilmente determinados por el experto ordinario en la materia mediante la comparación del nivel sanguíneo del agente con la concentración requerida para producir un efecto terapéutico.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía oral en el paciente, de manera que la concentración del fármaco resulta suficiente para alcanzar una o más de las indicaciones terapéuticas dadas a conocer en la presente memoria. Típicamente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra a una dosis oral de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg de una manera consistente de la condición del paciente. Preferentemente, la dosis oral es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg/kg.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables al administrar compuestos de la presente invención de acuerdo con la misma. Los compuestos de la presente invención, que presentan una buena biodisponibilidad, pueden someterse a ensayo en uno de entre varios ensayos biológicos para determinar la concentración de un compuesto que resulta necesaria para producir un efecto farmacológico dado.

Combinaciones

En una realización particularmente preferente, el compuesto o compuestos de la invención se administran en combinación con otro u otros agentes activos, por ejemplo fármacos existentes actualmente en el mercado. En dichos casos, los compuestos de la invención pueden administrarse consecutiva, simultánea o secuencialmente con otro u otros agentes activos.

Los fármacos en general resultan más eficaces en el caso de que se utilicen en combinación. En particular, la terapia de combinación resulta deseable a fin de evitar un solapamiento de toxicidades importantes, mecanismos de acción y mecanismos de resistencia. Además, también resulta deseable administrar la mayoría de fármacos a sus dosis máximas toleradas con intervalos de tiempo mínimos entre dichas dosis. Las ventajas principales de combinar fármacos quimioterapéuticos son que pueden estimular efectos sinérgicos aditivos o posibles mediante interacciones bioquímicas y también pueden reducir la aparición de resistencia.

Pueden sugerirse combinaciones beneficiosas mediante el estudio de la actividad inhibidora de los compuestos de ensayo con agentes que se conoce o se sospecha que resultan valiosos en el tratamiento de un trastorno particular. Dicho procedimiento también puede utilizarse para determinar el orden de administración de los agentes; es decir, antes, simultáneamente o después de la administración. Dicha programación puede ser una característica de todos los agentes activos identificados en la presente memoria.

En una realización preferente, el agente activo adicional se selecciona de entre un agente antidiabético, un agente reductor de los lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de los trombocitos, un agente antineoplásico y un agente antobesidad.

En una realización preferente, el agente activo adicional se selecciona de entre un antagonista de histamina, un antagonista de bradiquinina, un antagonista de serotonina, leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticoesteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un agente quimioterapéutico, un agente antigotoso, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de Tor, un inhibidor de tirosina quinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes (fragmentos) solubles de receptores de citoquinas.

Ensayos

Puede utilizarse un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en un ensayo para identificar compuestos candidatos adicionales capaces de inhibir una o más quinasas, más preferentemente MNK.

Preferentemente, el ensayo es un ensayo de unión competitiva.

Más preferentemente, el ensayo de unión competitiva comprende poner en contacto un compuesto de la invención con una quinasa, preferentemente MNK y un compuesto candidato y detectar cualquier cambio en la interacción entre el compuesto según la invención y la quinasa.

Preferentemente, el compuesto candidato se genera mediante modificación de la relación de estructura-actividad (REA) convencional de un compuesto de la invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "modificación de REA convencional" se refiere a métodos estándares conocidos de la técnica para modificar un compuesto dado mediante derivatización química.

De esta manera, en un aspecto, el compuesto identificado puede actuar como un modelo (por ejemplo, un molde) para el desarrollo de otros compuestos. Los compuestos utilizados en dicho ensayo pueden encontrarse libres en solución, fijos a un soporte sólido, cargados sobre una superficie celular o situados intracelularmente. Puede medirse la anulación de la actividad o la formación de complejos de unión entre el compuesto y el agente a ensayo.

El ensayo puede ser un cribado, en el que se someten a ensayo varios agentes. En un aspecto, el método de ensayo es un cribado de alto rendimiento.

5 Pueden utilizarse ensayos de cribado farmacológico competitivo en los que los anticuerpos neutralizantes capaces de unión a un compuesto compiten específicamente con un compuesto de ensayo para la unión a un compuesto.

Otra técnica para el cribado proporciona el cribado de alto rendimiento (CAR) de agentes con afinidad de unión adecuada a las sustancias y se basa en el método descrito en detalle en el documento nº WO 84/03564.

10 Se espera que los métodos de ensayo resultarán adecuados para el cribado tanto a pequeña escala como a gran escala de compuestos de ensayo, así como en ensayos cuantitativos.

15 Preferentemente, el ensayo de unión competitiva comprende poner en contacto un compuesto de la invención con una quinasa en presencia de un sustrato conocido de dicha quinasa y detectar cualquier cambio en la interacción entre dicha quinasa y dicho sustrato conocido.

20 Se describe además un método de detección de la unión de un ligando a una quinasa, en el que dicho método comprende las etapas de:

- 25 (i) poner en contacto un ligando con una quinasa en presencia de un sustrato conocido de dicha quinasa,
 (ii) detectar cualquier cambio en la interacción entre dicha quinasa y dicho sustrato conocido,

y en el que dicho ligando es un compuesto de la invención.

25 Un aspecto descrito se refiere a un procedimiento que comprende las etapas de:

- 30 (a) llevar a cabo un método de ensayo indicado anteriormente en la presente memoria,
 (b) identificar uno o más ligandos capaces de unión a un dominio de unión a ligando, y
 (c) preparar una cantidad de dicho ligando o ligandos,

Otro aspecto descrito proporciona un procedimiento que comprende las etapas de:

- 35 (a) llevar a cabo un método de ensayo indicado anteriormente en la presente memoria,
 (b) identificar uno o más ligandos capaces de unión a un dominio de unión a ligando, y
 (c) preparar una composición farmacéutica que comprende dicho ligando o ligandos.

Otro aspecto descrito proporciona un procedimiento que comprende las etapas de:

- 40 (a) llevar a cabo un método de ensayo indicado anteriormente en la presente memoria,
 (b) identificar uno o más ligandos capaces de unión a un dominio de unión a ligando,
 (c) identificar dicho ligando o ligandos capaces de unión a un dominio de unión a ligando,
 (d) llevar a cabo un método de ensayo indicado anteriormente en la presente memoria,
 (e) opcionalmente preparar una composición farmacéutica que comprende dicho ligando o ligandos.

45 Se describen además ligandos identificados mediante el método indicado anteriormente en la presente memoria.

Se describe además una composición farmacéutica que comprende un ligando identificado mediante el método indicado anteriormente en la presente memoria.

50 Otro aspecto se refiere a la utilización de un ligando identificado mediante el método indicado anteriormente en la presente memoria en la preparación de una composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento de uno o más trastornos tal como se ha indicado anteriormente.

55 Los métodos anteriores pueden utilizarse para cribar para un ligando útil como inhibidor de una o más quinasas.

60 Los compuestos de la invención resultan útiles como herramientas de laboratorio y como agentes terapéuticos. En el laboratorio, determinados compuestos de la invención resultan útiles para establecer si una quinasa conocida o recién encontrada contribuye a una función bioquímica crítica o por lo menos significativa durante el establecimiento o avance de un estado de enfermedad, un proceso comúnmente denominado 'validación de diana'.

65 La presente invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplos

65 Procedimientos generales para la síntesis de compuestos

Cromatografía

Se llevó a cabo cromatografía líquida de alta presión preparativa utilizando el aparato fabricado por Agilent. El aparato está construido de manera que la cromatografía se monitoriza mediante un detector de UV multilongitud de onda (G1365B, fabricado por Agilent) y un espectrómetro de masas MM-ES+APCI (G-1956A, fabricado por Agilent) conectados en serie, y en el caso de que se cumplan los criterios apropiados, la muestra se recoge mediante un colector automatizado de fracciones (G1364B, fabricado por Agilent). La recolección puede resultar activada por cualquier combinación de UV o espectrometría de masas o puede basarse en el tiempo. Las condiciones típicas para el procedimiento de separación son las siguientes: columna de cromatografía Xbridge C-18 (19 x 100 mm); gradiente ejecutado durante un periodo de 7 minutos a un caudal de 40 ml/min (gradiente inicial: 10% de metanol y 90% de agua, gradiente final: 100% de metanol y 0% de agua; como tampón, se añadió al agua ácido fórmico al 0,1%, hidróxido amónico al 0,1% o ácido trifluoroacético al 0,1%). El experto en la materia apreciará que puede resultar necesario o deseable modificar las condiciones para cada compuesto específico, por ejemplo mediante modificación de la composición del solvente al inicio o al final, modificar los solventes o tampones, modificar el tiempo de ejecución, modificar el caudal y/o la columna de cromatografía.

La cromatografía flash se refiere a cromatografía en gel de sílice y realizada utilizando un sistema de MPLC SP4 o Isolara 4 (fabricado por Biotage); cartuchos de gel de sílice preempaquetados (suministrados por Biotage) o utilizando cromatografía de columna de vidrio convencional.

Métodos analíticos

Se llevó a cabo espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H (RMN) utilizando un espectrómetro ECX400 (fabricado por JEOL) en el solvente indicado a aproximadamente la temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN son consistentes con las estructuras propuestas. Se proporcionan desplazamientos químicos (δ) característicos en partes por millón utilizando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: p.ej., s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; dd, doblete de dobletes; br, ancho.

Se llevó a cabo típicamente CL-EM analítica utilizando un instrumento de HPLC Agilent con columna C-18 Xbridge (3,5 μm , 4,6 x 30 mm, gradiente inicial: 10% fase orgánica y 90% agua, gradiente final: orgánico y 0% de agua; como tampón: se añadió al agua hidróxido amónico al 0,1% o ácido trifluoroacético al 0,1%). El solvente orgánico era acetonitrilo o metanol. Se utilizó un caudal de 3 ml/min con detección de UV a 254 y 210 nm.

Se registraron los espectros de masas utilizando un espectrómetro de masas MM-ES+APCI (G-1956A, fabricado por Agilent). En donde se ha utilizado cromatografía de capa fina (CCF), se refiere a CCF en gel de sílice utilizando placas de 60 \AA MK6F de gel de sílice, R_f es la distancia que viaja el compuesto, dividida por la distancia recorrida por el solvente en una placa de CCF.

Preparación de compuesto

En donde no se describe la preparación de los materiales de partida, estos se encuentran disponibles comercialmente, se conocen de la literatura o son fácilmente obtenibles por el experto en la materia utilizando procedimientos estándares. En donde se indica que los compuestos se prepararon análogamente a ejemplos o intermediarios anteriores, el experto en la materia apreciará que el tiempo de reacción, número de equivalentes de reactivos, solvente, concentración y temperatura pueden modificarse para cada reacción específica y que puede resultar necesario o deseable utilizar diferentes técnicas de tratamiento final o purificación.

En donde se lleva a cabo reacciones utilizando la radicación de microondas, el aparato microondas utilizado es un Initiator 60 suministrado por Biotage. La potencia real suministrada variaba durante el curso de la reacción a fin de mantener una temperatura constante.

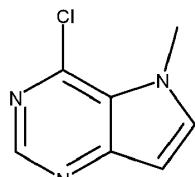
Se llevaron a cabo algunas hidrogenaciones utilizando un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® fabricado por ThalesNano. Los catalizadores fueron suministrados por ThalesNano como cartuchos "CatCarts". La presión, caudal, temperatura y cartucho son los indicados en la sección experimental. Los equipos se utilizaron de acuerdo con el procedimiento operativo del fabricante. El experto en la materia apreciará que puede resultar necesario o deseable llevar a cabo ciclos repetidos de la mezcla de reacción y, en algunos casos, sustituir el cartucho entre ciclos para mejorar el rendimiento de la reacción.

Abreviaturas

Se muestra a continuación una lista de algunas abreviaturas comunes; en donde se utilizan otras abreviaturas no listadas, estas serán entendidas por el experto en la materia.

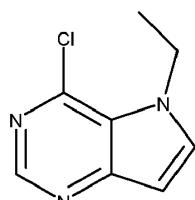
65	DCM	= Diclorometano
	DMF	= N,N-Dimetilformamida

	THF	= Tetrahidrofurano
	MeOH	= Metanol
	TFA	= Ácido trifluoroacético
	Xantphos	= 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
5	HATU	= Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
	EDCI	= Hidrocloruro de 1,3-propanodiamina, N3-(etilcarbonimidol)-N1,N1-dimetilo
	DCC	= 1,3-Diciclohexilcarbodiimida
	Pd ₂ (dba) ₃	= Tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0)
	TEA	= Trietilamina
10	Mr	= Mezcla de reacción
	Ta	= Temperatura ambiente
	AcOH	= Ácido acético
	IPA	= Isopropanol
	DIPEA	= N,N-diisopropiletilamina
15	TBSMSCI	= Cloruro de butildimetilsililo terciario
	MeCN	= Acetonitrilo
	NH ₃	= Amoníaco
	EtOH	= Etanol
	EtOAc	= Acetato de etilo
20	CL-EM	= Cromatografía líquida de alto rendimiento dirigida por espectrometría de masas
	UV	= Ultravioleta
	SCX	= Intercambio catiónico fuerte
	TPAP	= Perrutenato de tetrapropilamonio
	DMSO	= Dimetilsulfóxido
25	BINAP	= 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	TPAP	= Perrutenato de tetrapropilamonio
	DIAD	= Azodicarboxilato de diisopropilo
	NMO	= N-óxido de N-metilmorfolina
30	Intermediario 1	

4-Cloro-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidina

35 A una solución de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (1,625 g, 42 mmoles) en THF (75 ml) a 0°C se añadió 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (5 g, 32 mmoles) y se sometió a agitación durante 1 hora. Se añadió yodometano (3,046 ml, 49 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante la noche. La mezcla se concentró, se introdujo en EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica y se concentró hasta formar un sólido naranja (4,63 g, 85%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 6,66 (d, J=3,20 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=3,21 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 168 / 170.

Intermediario 2

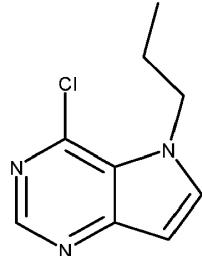
4-Cloro-5-etil-pirrolo[3,2-d]pirimidina

50 A una solución de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (150 mg, 0,98 mmoles) y carbonato de cesio (637 mg, 1,96 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió bromoetano (128 mg, 1,18 mmoles) y se sometió a agitación durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x3). Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró, proporcionando un sólido marrón (156 mg, 88%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 4,50 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 6,66 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 182 / 184

Intermediario 3

4-Cloro-5-propil-pirrolo[3,2-d]pirimidina

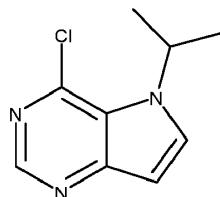
5



Se preparó el intermediario 3 análogamente al intermediario 2, con 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina y 1-bromopropano, proporcionando 4-cloro-5-propil-pirrolo[3,2-d]pirimidina (rendimiento: 69%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,92 (sxt, J=7,3 Hz, 2 H), 4,45 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 6,72 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 196/198

Intermediario 4

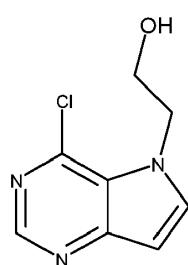
15 4-Cloro-5-isopropil-pirrolo[3,2-d]pirimidina



Se preparó el intermediario 4 análogamente al intermediario 2, con 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina y 2-bromopropano, proporcionando 4-cloro-5-isopropil-pirrolo[3,2-d]pirimidina (rendimiento: 63%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 5,50 (spt, J=6,9 Hz, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 7,69 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 196/198

Intermediario 5

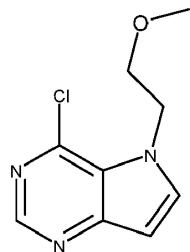
25 2-(4-Cloropirrolo[3,2-d]pirimidín-5-il)etanol



Se preparó el intermediario 5 análogamente al intermediario 2, con 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina y 2-bromoetanol, proporcionando 2-(4-chloropirrolo[3,2-d]pirimidín-5-il)etanol (rendimiento: 37%); RMN ¹H (400 MHz, solvente) δ ppm 3,89 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 4,64 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 6,69 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 198 / 200

Intermediario 6

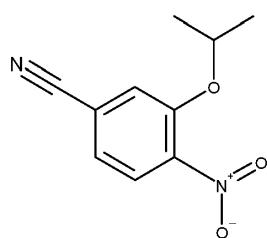
35 4-Cloro-5-(2-metoxietil)pirrolo[3,2-d]pirimidina



Se preparó el intermediario 6 análogamente al intermediario 2, con 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina y metil-éter de 2-bromoetilo, proporcionando 4-cloro-5-(2-metoxietil)pirrolo[3,2-d]pirimidina, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional (MH^+) 212/214.

5 Intermediario 7

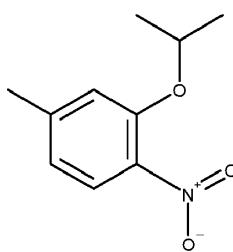
10 *3-Isopropoxi-4-nitrobenzonitrilo*



15 A una solución de IPA (1,01 ml, 13,3 mmoles) en THF (150 ml) a 0°C se añadió LiHMDS (THF 1 M) (14,4 ml, 14,4 mmoles) y se sometió a agitación durante 1 hora. Se añadió 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (2 g, 12,0 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante la noche. Se añadió DCM y agua, se separó la capa orgánica, se secó y se concentró, proporcionando un sólido naranja (2,42 g, 98%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (d, J =6,00 Hz, 6 H), 4,71 (spt, J =6,03 Hz, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,80 (d, J =8,20 Hz, 1 H)

20 Intermediario 8

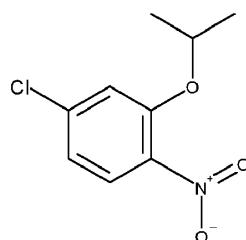
20 *2-Isopropoxi-4-metil-1-nitro-benceno*



25 Se preparó el intermediario 8 análogamente al intermediario 7, con 2-fluoro-4-metil-nitrobenceno, proporcionando 2-isopropoxi-4-metil-1-nitrobenceno, rendimiento: 53%; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (d, J =6,0 Hz, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 4,66 (spt, J =6,0 Hz, 1 H), 6,75 - 6,81 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,72 (d, J =8,2 Hz, 1 H)

30 Intermediario 9

30 *2-Isopropoxi-4-cloro-1-nitro-benceno*

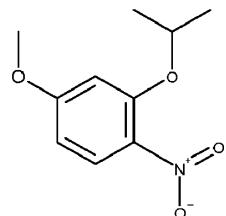


35 Se preparó el intermediario 9 análogamente al intermediario 7, con 2-fluoro-4-cloronitrobenceno, proporcionando 2-

isopropoxi-4-cloro-1-nitrobenceno, rendimiento: 99%; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 4,66 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H)

5 Intermediario 10

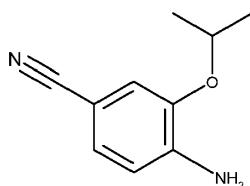
2-Isopropoxi-4-metoxi-1-nitro-benceno



10 Se preparó el intermediario 10 análogamente al intermediario 7, con 2-fluoro-4-metoxi-nitrobenceno, proporcionando 2-isopropoxi-4-metoxi-1-nitrobenceno, rendimiento: 98%; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 3,82 - 3,94 (s, 3 H), 4,64 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,49 (dd, $J=8,9, 2,5$ Hz, 1 H), 6,53 (m, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H)

15 Intermediario 11

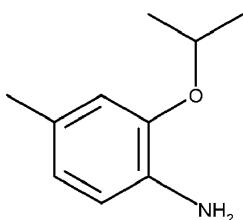
3-Isopropoxi-4-aminobenzonitrilo



20 Una solución de intermediario 7 (200 mg, 0,97 mmoles) en EtOAc:MeOH 50:50 (25 ml) se pasó por el H-Cube (cartucho: Pd/C al 10%; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30°C; presión: presión total de H_2). Se concentró la solución final, proporcionando un aceite amarillo pálido (151 mg, 88%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (d, $J=5,95$ Hz, 6 H), 4,31 (br. s., 2 H), 4,51 (spt, $J=6,03$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,66 (m, 1 H), 6,92 - 6,95 (m, 1 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H).

25 Intermediario 12

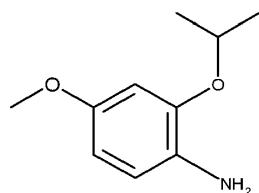
30 2-Isopropoxi-4-metilanilina



35 Se preparó el intermediario 12 análogamente al intermediario 11 a partir de intermediario 8, proporcionando 2-isopropoxi-4-metilanilina; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 3,61 (br. s., 2 H), 4,50 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,56-6,59 (m, 1 H), 6,61 - 6,64 (m, 2 H)

40 Intermediario 13

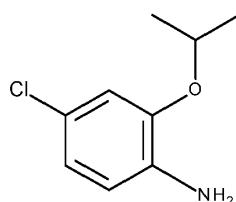
2-Isopropoxi-4-metoxianilina



Se preparó intermediario 13 análogamente al intermediario 11, con intermediario 10, proporcionando 2-isopropoxi-4-metoxianilina; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,35 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 3,73 (s, 3 H), 4,49 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,31 - 6,37 (m, 1 H), 6,42 - 6,47 (m, 1 H), 6,62 - 6,68 (m, 1 H)

5 Intermediario 14

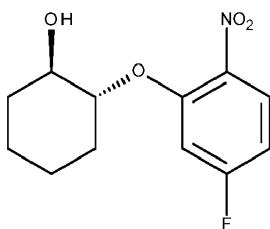
10 4-Cloro-2-isopropoxi-anilina



15 A una solución de intermediario 9 (200 mg, 0,93 mmoles) y ácido acético (5 ml) en EtOH (30 ml) se añadió polvo de hierro y se sometió a agitación durante 2 horas. Se concentró el compuesto, se añadió el residuo a MeOH y se pasó por un cartucho SCX, eluyendo el producto con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando 4-cloro-2-isopropoxi-anilina, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediario 15

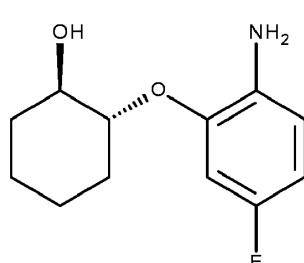
20 (1*R*, 2*R*)-2-(5-Fluoro-2-nitro-fenoxy)ciclohexanol



25 Se añadió lentamente LiHMDS (8,6 ml, 8,6 mmoles, 1 M en THF) a 1,2-ciclohexanodiol (1*R*,2*R*)- (1 g, 8,6 mmoles) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml adicionales de THF y la mezcla se sometió a agitación durante 5 minutos; después, se añadió gota a gota 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (0,943 ml, 8,6 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 2 M (aq.), se separó la capa orgánica y se lavó con NaOH 2 M (aq.); después, se eluyó por un separador de fases y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-15% proporcionó un sólido amarillo (1,2 g, 5%), RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 - 1,44 (m, 4 H), 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 1,69 - 1,85 (m, 1 H), 1,87 - 2,10 (m, 1 H), 3,41 - 3,68 (m, 1 H), 4,12 - 4,41 (m, 1 H), 4,92 (br, s, 1 H), 6,76 - 7,02 (m, 1 H), 7,39 (dd, $J=11,45, 2,75$ Hz, 1 H), 7,91 (dd, $J=9,16, 6,41$ Hz, 1 H).

30 Intermediario 16

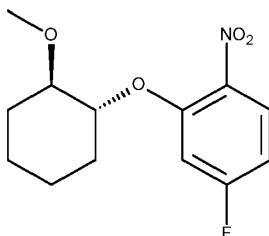
35 (1*R*,2*R*)-2-(2-Amino-5-fluoro-fenoxy)ciclohexanol



Una solución de intermediario 15 (1,2 g, 4,7 mmoles) en EtOH:EtOAc 5:1 (120ml) se pasó por el reactor H-Cube (cartucho: Pd/C al 10%; caudal: 1 ml/min; temperatura: ambiente; presión: 1 bar). La solución se concentró, proporcionando una goma marrón (1,05 mg, 99%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16- 1,37 (m, 4 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 4,66 (br, s., 2 H), 5,04 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 6,50 - 6,58 (m, 1 H), 6,65 - 6,73 (m, 1 H); LC-MS (ESI): (MH⁺) 226,1

5 Intermediario 17

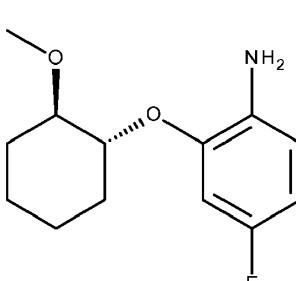
10 4-Fluoro-2-[(1R,2R)-2-metoxiciclohexoxi]-1-nitro-benceno



15 Se agrupó intermediario 15 (1,36 g, 5,33 mmoles) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,36 g, 16 mmoles) en DCM (30 ml) y se sometieron a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 2-5% proporcionó un aceite amarillo (1 g, 70%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 - 1,43 (m, 3 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,66 - 1,85 (m, 2 H), 2,01 - 2,21 (m, 2 H), 3,29 - 3,41 (m, 4 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 6,62 - 6,72 (m, 1 H), 6,87 - 6,94 (m, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H)

20 Intermediario 18

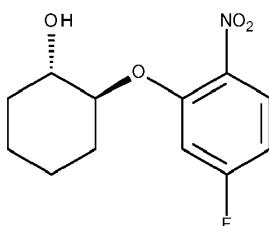
4-Fluoro-2-[(1R,2R)-2-metoxiciclohexoxi]anilina



25 Se preparó el intermediario 18 análogamente al intermediario 16, proporcionando 4-fluoro-2-[(1R,2R)-2-metoxiciclohexoxi]anilina en forma de un aceite dorado (0,84 g, 95%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,39 (m, 3 H), 1,42 - 1,56 (m, 1 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 2,05 - 2,18 (m, 2 H), 3,28 - 3,38 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,94 (m, 1 H), 6,49 - 6,58 (m, 1 H), 6,63 - 6,72 (m, 2 H); (MH⁺) 240,2.

30 Intermediario 19

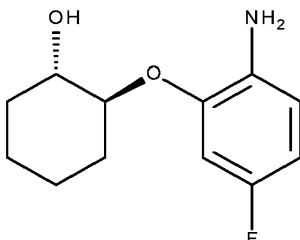
35 (1S,2S)-2-(5-Fluoro-2-nitro-fenoxy)ciclohexanol



40 Se preparó el intermediario 19 análogamente al intermediario 15, proporcionando un sólido amarillo (1,9 g, 29%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,41 (m, 4 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 4,26 - 4,35 (m, 1 H), 4,94 (d, J=5,04 Hz, 1 H), 6,84 - 6,92 (m, 1 H), 7,39 (dd, J=11,45, 2,29 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J=9,16, 5,95 Hz, 1 H)

Intermediario 20

(1S,2S)-2-(2-Amino-5-fluoro-fenoxy)ciclohexanol



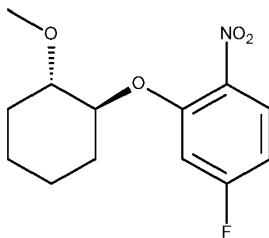
5

Se preparó análogamente al intermediario 16, proporcionando una goma marrón (0,95 g), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 - 1,33 (m, 4 H), 1,48 - 1,66 (m, 2 H), 1,78 - 1,87 (m, 1 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 5,04 (d, J =4,58 Hz, 1 H), 6,42 - 6,49 (m, 1 H), 6,50 - 6,57 (m, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 1 H); (MH^+) 226

Intermediario 21

4-Fluoro-2-[(1S,2S)-2-metoxiciclohexoxi]-1-nitro-benceno

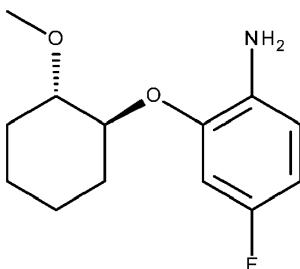
15



Se preparó el intermediario 21 análogamente al intermediario 17, proporcionando un aceite amarillo (0,63 g, 66%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,41 (m, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 3,29 - 3,41 (m, 4 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 6,62 - 6,72 (m, 1 H), 6,91 (dd, J =10,53, 2,75 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H)

Intermediario 22

25 4-Fluoro-2-[(1S,2S)-2-metoxiciclohexoxi]anilina

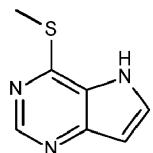


Se preparó el intermediario 22 análogamente al intermediario 16, proporcionando 4-fluoro-2-[(1S,2S)-2-metoxiciclohexoxi]anilina en forma de un aceite marrón (0,54 g, 97%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,39 (m, 3 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 2 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,88 - 3,99 (m, 1 H), 6,50 - 6,58 (m, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 2 H); (MH^+) 240,2

Intermediario 23

35

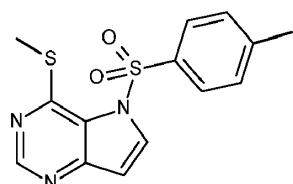
4-(Metilsulfani)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina



5 Una mezcla de 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (5,0 g, 32,5 mmoles) y tiometóxido sódico (6,8 g, 97,4 mmoles) en
 10 DMF (75 ml) se sometió a agitación a tasa durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y la fase orgánica se lavó con agua (x3) y solución hipersalina (x1). La fase acuosa original se reextrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con agua (x2). Los extractos en EtOAc y DCM se agruparon, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se preadsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:éter de petróleo 3:1, seguido de EtOAc y finalmente con MeOH al 5% en EtOAc, proporcionando un sólido amarillo pálido, 2,97 g (55%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,67 (s, 3 H), 6,53 - 6,62 (m, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 12,03 (br.s., 1 H).

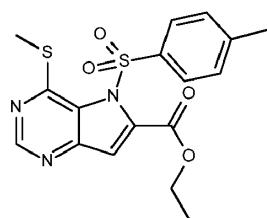
Intermediario 24

15 5-[(4-Metilfenil)sulfonil]-4-(methylsulfanyl)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina



20 Intermediario 25

5-[(4-Metilfenil)sulfonil]-4-(methylsulfanyl)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo

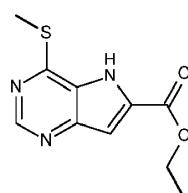


25 Se añadió gota a gota n-butil-litio, 1,6 M en hexanos (14,7 ml, 23,6 mmoles) a una solución de intermediario 24 (4,42 g, 13,9 mmoles) en THF (250 ml) a -78°C. Se dejó la reacción bajo agitación a -78°C durante 1,75 h. A continuación, se añadió cloruro de etilo (2,93 ml, 30,5 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se sometió a agitación a -78°C durante una hora y después se dejó que se calentase a 0°C. La mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 30 minutos y después se desactivó con sol. sat. de NH₄Cl (aq). La mezcla se extrajo con EtOAc (x2) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice en éter de petróleo:EtOAc 2:1, proporcionando un sólido naranja, 2,87 g (53%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 4,33 (q, J=6,87 Hz, 2 H), 7,48 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,96 (m, 2 H), 8,90 (s, 1 H).

Intermediario 26

4-(Metilsulfaniil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo

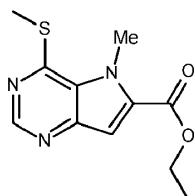
40



Una solución de etóxido sódico en etanol (al 21% p/v, 4,74 ml) se añadió a una solución helada de intermediario 25 (2,87 g, 7,34 mmoles) en etanol (80 ml) y la mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 2 horas. A continuación, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a 6 y la mezcla se concentró a sequedad. El producto en bruto se preadsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:éter de petróleo 2:1, seguido de un gradiente de 2% a 50% de MeOH en EtOAc, proporcionando un sólido marrón pálido (1,43 g, 82%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,10 Hz, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 4,39 (q, J=7,33 Hz, 2 H), 7,16 – 7,20 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H).

10 Intermediario 27

5-Metil-4-(metilsulfanil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo

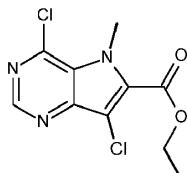


15 Una mezcla de intermediario 26 (1,03 g, 4,35 mmoles), carbonato de cesio (3,07 g, 8,69 mmoles) y yodometano (271 µl, 4,35 mmoles) en DMF (40 ml) se sometió a agitación a ta durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (x3), solución hipersalina (x1), se secaron y se concentraron. El producto en bruto se preadsorbió sobre gel de sílice antes de la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo: EtOAc 2:1, proporcionando un sólido de color rosa pálido (574 mg, 53%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (t, J=7,10 Hz, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 4,32 – 4,41 (m, 5 H), 7,22 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

20 Intermediario 28

25

4,7-Dicloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo

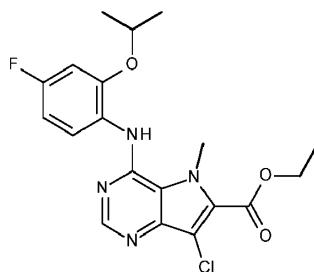


30 A una solución de cloruro de sulfurilo (756 µl, 9,32 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota una solución helada de intermediario 27 (468 mg, 1,86 mmoles) en acetonitrilo (30 ml). La reacción se sometió a agitación a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió sol. sat. de NaHCO₃ (aq) para ajustar el pH a un nivel superior a 7. La fase acuosa original se reextrajo con DCM. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se preadsorbió en gel de sílice antes de la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 3:1, proporcionando un sólido amarillo pálido (409 mg, 80%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (t, J=7,10 Hz, 3 H), 4,26 (s, 3 H), 4,47 (q, J=7,33 Hz, 2 H), 8,81 (s, 1 H).

35 Intermediario 29

40

7-Cloro-4-f[4-fluoro-2-(propán-2-iloxi)phenyl]amino]-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo

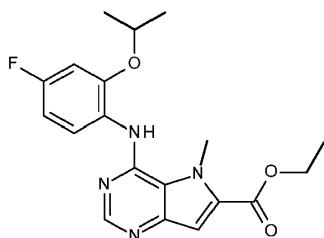


45 Una mezcla de intermediario 28 (320 mg, 1,17 mmoles), 4-fluoro-2-isopropoxianilina (179 µl, 1,17 mmoles) y PTSA (22 mg, 0,117 mmoles) en IPA (15 ml) se sometió a agitación y se calentó a 60°C durante 3 horas. Se dejó que la reacción se enfriase hasta la ta y después se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con sol.

sat. de NaHCO_3 (aq). La fase acuosa original se reextrajo con DCM. Las fases orgánicas agrupadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se preadsorbió en gel de sílice antes de la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con DCM:IPA 40:1, proporcionando un sólido de color beige pálido (395 mg, 83%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,27 (d, $J=5,95$ Hz, 6 H), 1,38 (t, $J=7,10$ Hz, 3 H), 4,31 (s, 3 H), 4,37 - 4,47 (m, 2 H), 4,73 (dt, $J=12,02, 6,13$ Hz, 1 H), 6,77 - 6,86 (m, 1 H), 7,07 (dd, $J=10,99, 2,75$ Hz, 1 H), 8,27 (dd, $J=8,70, 6,41$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H)

5 Intermediario 30

10 4-*f*[4-Fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil]amino]-5-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidín-6-carboxilato de etilo

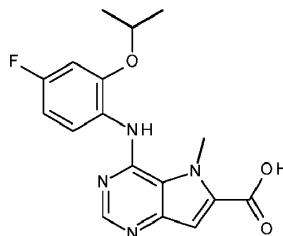


15 Intermediario 29 (230 mg, 0,565 mmoles), formato amónico (712 mg, 11,3 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (116 mg) en EtOAc (25 ml) se sometieron a agitación y se calentaron bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la ta y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución hipersalina, y la fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se eluyó con DCM:IPA 40:1, proporcionando un sólido de color marrón pálido (155 mg, 74%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,26 - 1,38 (m, 9 H), 4,36 (q, $J=7,33$ Hz, 2 H), 4,44 (s, 3 H), 4,75 (quin, $J=6,07$ Hz, 1 H), 6,81 (td, $J=8,70, 2,75$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J=10,99, 2,75$ Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 8,30 - 8,42 (m, 3 H).

20 Intermediario 31

Ácido 4-[(4-fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil]amino)-5-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidín-6-carboxílico

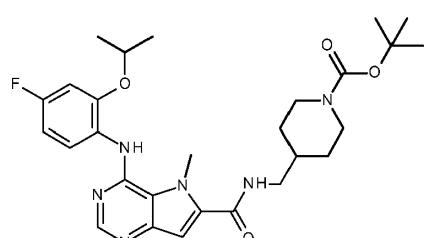
25



30 Una mezcla de intermediario 30 (155 mg, 0,417 mmoles) y NaOH 1 N (1,25 ml, 1,25 mmoles) en THF:MeOH 1:1 (12 ml) se sometió a agitación a ta durante 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 1 M a pH=4/5. A continuación, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo sólido se dispersó en agua y la mezcla se filtró, proporcionando un sólido de color beige pálido, 127 mg (89%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (d, $J=5,95$ Hz, 6 H), 4,47 (s, 3 H), 4,75 (dt, $J=11,91, 5,95$ Hz, 1 H), 6,81 (td, $J=8,70, 2,75$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,11 (m, 2 H), 8,26 - 8,48 (m, 3 H).

35 Intermediario 32

40 4-[(4-[(4-Fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil]amino)-5-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidín-6-*il*)carboxyli]amino]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de intermediario 31 (75 mg, 0,218 mmoles), 1-Boc-4-(aminometil)piperidina (47 mg, 0,218 mmoles) y

DIEA (190 μ l, 1,09 mmoles) en DMF (5 ml) se sometió a agitación a tasa durante 10 minutos. A continuación, se añadió HATU (116 mg, 0,305 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a tasa durante la noche. Seguidamente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc; la fase orgánica se lavó con agua (x3) y solución hipersalina (x1), se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con DCM:NH₃ 2 M en MeOH 40:1 a 20:1, proporcionando un sólido blanquecino, 82 mg (70%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96- 1,12 (m, 2 H), 1,29 (d, J=5,95 Hz 6 H), 1,39 (s, 9 H), 1,63 - 1,80 (m, 3 H), 2,57 - 2,80 (m, 2 H), 3,17 (t, J=6,18 Hz, 2 H), 3,88-4,00 (m, 2 H), 4,37 (s, 3 H), 4,68 - 4,82 (m, 1 H), 6,80 (td, J=8,82, 2,98 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,06 (dd, J=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,44 (dd, J=9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,75 (t, J=5,72 Hz, 1 H). m/z (ES+APCI)⁺ : 541 [M+H]⁺.

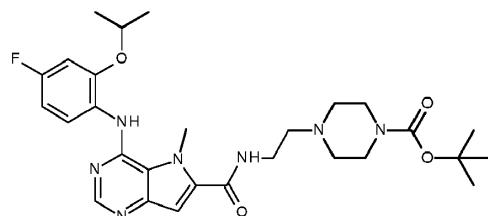
5

10

Intermediario 33

4-(2-{{(4-fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil)amino}-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-il)carbonyl]amino}etil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

15



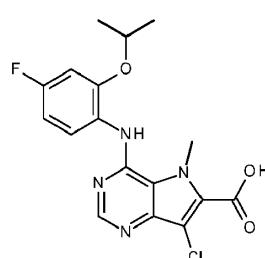
20

Se preparó el intermediario 33 de manera análoga al intermediario 32, proporcionando un sólido de color marrón pálido (rendimiento: 48%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 1,39 (s, 9 H), 2,36 - 2,44 (m, 4 H), 3,19 - 3,47 (m, 8 H), 4,38 (s, 3 H), 4,75 (dt, J=12,25, 6,01 Hz, 1 H), 6,80 (td, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,06 (dd, J=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,44 (dd, J=9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,66 (t, J=5,72 Hz, 1 H). m/z (ES+APCI)⁺: 556 [M+H]⁺.

25

Intermediario 34

Ácido 7-cloro-4-{{(4-fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil)amino}-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxílico



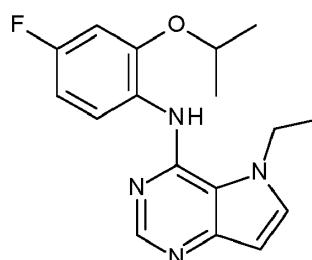
30

Se preparó el intermediario 34 de manera análoga al intermediario 31, proporcionando un sólido blanco (rendimiento: 93%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,27 (d, J=5,95 Hz, 6 H), 4,34 (s, 3 H), 4,73 (dt, J=11,91, 5,95 Hz, 1 H), 6,81 (td, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J=10,76, 2,52 Hz, 1 H), 8,21 - 8,49 (m, 3 H). m/z (ES+APCI)⁺ : 379/381 [M+H]⁺

35

Ejemplo 1

5-Etil-N-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina



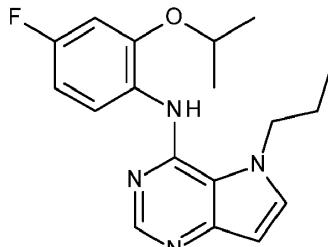
40

2-Isopropoxi-4-fluoroanilina (55 mg, 0,33 mmoles), intermediario 2 (54 mg, 0,30 mmoles), HCl 4 M en dioxano (0,1 ml) e IPA (2 ml) se calentaron en el microondas a 140°C durante 20 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante CL-EM preparativa, proporcionando un sólido blanco (41 mg, 44%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm

1,43 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 1,61 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 4,45 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H), 4,68 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J=10,0, 2,7$ Hz, 1 H), 6,75 (td, $J=8,7, 2,7$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,58 (br, s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,75 (dd, $J=8,9, 6,2$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 315,2

5 Ejemplo 2

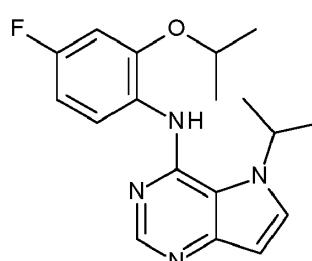
N-(4-Fluoro-2-isopropoxi-fenil)-5-propil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina



10 Se preparó el Ejemplo 2 análogamente al Ejemplo 1 con intermediario 3 y 2-isopropoxi-4-fluoroanilina, proporcionando N-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-5-propil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina (5%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,43 (d, $J=5,9$ Hz, 6 H), 2,01 (sxt, $J=7,1$ Hz, 2 H), 4,42 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 4,70 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,69 - 6,80 (m, 2 H), 6,88 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 8,13 (br, s, 1 H), 8,51 - 8,58 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 329,2

15 Ejemplo 3

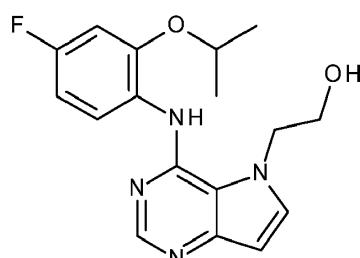
N-(4-Fluoro-2-isopropoxi-fenil)-5-isopropil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina



20 Se preparó el Ejemplo 3 análogamente al Ejemplo 1, con intermediario 4 y 2-isopropoxi-4-fluoroanilina, proporcionando el producto (10%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 - 1,45 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 1,68 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H), 4,68 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 4,96 (spt, $J=6,9$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J=10,0, 2,7$ Hz, 1 H), 6,75 (td, $J=8,7, 2,7$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,61 (br, s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,65 - 8,73 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 329,2

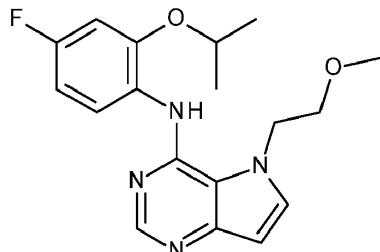
25 Ejemplo 4

2-[4-(4-Fluoro-2-isopropoxi-anilino)pirrolo[3,2-d]pirimidín-5-il]etanol



30 Se preparó el Ejemplo 4 análogamente al Ejemplo 1, con intermediario 5 y 2-isopropoxi-4-fluoroanilina, proporcionando 2-[4-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)pirrolo[3,2-d]pirimidín-5-il]etanol (7%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 4,09 (t, $J=4,8$ Hz, 2 H), 4,38 (t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 4,67 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,07 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,13 (br, s, 1 H), 6,62 - 6,76 (m, 2 H), 6,90 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=8,7, 6,4$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,58 (br, s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 331,2

Ejemplo 5

N-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-5-(2-metoxietil)pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina

5

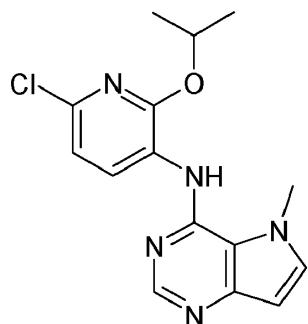
Se preparó el Ejemplo 5 análogamente al Ejemplo 1, con intermediario 6 y 2-isopropoxi-4-fluoroanilina, proporcionando el producto deseado (56 mg, 46%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (d, $J=6,41$ Hz, 6 H), 3,34 (s, 3 H), 3,79 (t, $J=5,00$ Hz, 2 H), 4,55 (t, $J=5,04$ Hz, 2 H), 4,62 (spt, $J=6,03$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 6,65 - 6,74 (m, 2 H), 7,22 (d, $J=3,20$ Hz, 1 H), 8,15 (br, s, 1 H), 8,40 - 8,48 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 345,2

10

Ejemplo 6

N-(6-Cloro-2-isopropoxi-3-pyridyl)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina

15



20

Etapa 1. (6-Chloro-2-isopropoxi-3-amino-pyridine)

25

A una solución de 2-propanol (344 mg, 5,7 mmoles) en tolueno a 0°C se añadió hidruro sódico en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral (250 mg, 6,25 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante 45 min. A continuación, se añadió 2,6-dicloro-3-nitropiridina y se continuó la agitación durante la noche. Se concentró la mezcla, se introdujo el residuo en EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró, proporcionando 6-chloro-2-isopropoxi-3-nitropiridina, un sólido amarillo. Se introdujo el sólido amarillo en ácido acético (0,3 ml) y etanol (10 ml) y a continuación se añadió polvo de hierro (520 mg, 9,26 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y después un tapón de sílice. El filtrado se lavó con NaHCO_3 (aq) sat., se separó la capa orgánica, se secó y se concentró, proporcionando 6-chloro-2-isopropoxi-3-aminopiridina, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30

Etapa 2

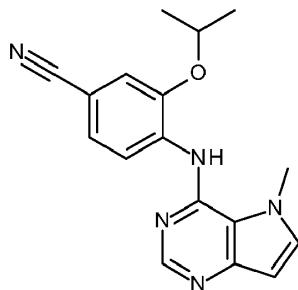
35

Intermediario 1 (50 mg, 0,3 mmoles), 6-chloro-2-isopropoxi-3-aminopiridina (67 mg, 0,36 mmoles), HCl 4 M en dioxano (0,1 ml) e IPA (2 ml) se calentaron en un aparato de microondas a 140°C durante 20 minutos. La mezcla se concentró y se sometió a purificación mediante HPLC. Proporcionó *N*-(6-chloro-2-isopropoxi-3-pyridyl)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina, un sólido blanco (22 mg, 23%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (d, $J=6,20$ Hz, 6 H), 4,20 (s, 3 H), 5,45 (spt, $J=6,18$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J=3,20$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=3,20$ Hz, 1 H), 7,70 (br, s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,04 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 318/320

40

Ejemplo 7

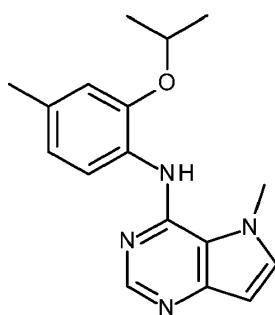
3-Isopropoxi-4-[(5-metilpirrolo[3,2-d]pirimidín-4-il)amino]benzonitrilo



5 Intermediario 11 (63 mg, 0,36 mmoles), intermediario 1 (50 mg, 0,30 mmoles), HCl 4M en dioxano (0,1 ml) e IPA (2 ml) se calentaron en un aparato de microondas a 140°C durante 20 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante CL-Em preparativa, proporcionando un sólido blanco (10,5 mg, 11%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (d, J=6,00 Hz, 6 H), 4,21 (s, 3 H), 4,74 (spt, J=6,03 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=3,21 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=1,37 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=3,21 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J=8,24, 1,83 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,96 - 9,05 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 308.

10 Ejemplo 8

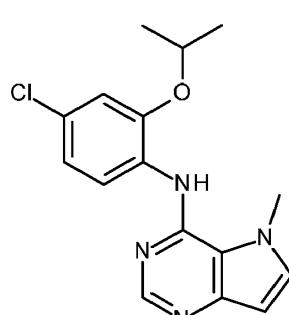
15 *N*-(2-Isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina



20 Se preparó el Ejemplo 8 análogamente al Ejemplo 7 con intermediario 1 e intermediario 12, proporcionando N-(2-isopropoxi-4-metil-fenil)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina (rendimiento: 22%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 4,20 (s, 3 H), 4,69 (spt, J=6,0 Hz, 1 H), 6,53 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J=8,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,83 (br, s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,61 (d, J=8,2 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 297,0

25 Ejemplo 9

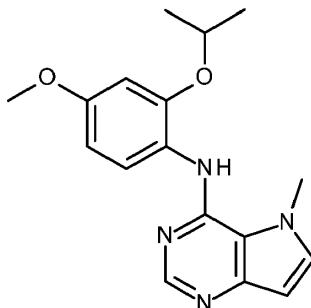
20 *N*-(4-Cloro-2-isopropoxi-fenil)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina



30 Se preparó el Ejemplo 9 análogamente al Ejemplo 7, con intermediario 1 e intermediario 14, proporcionando N-(4-chloro-2-isopropoxi-fenil)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina (rendimiento: 26%); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 4,22 (s, 3 H), 4,68 (spt, J=6,0 Hz, 1 H), 6,55 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,52 (br, s, 1 H), 8,78 (d, J=8,7 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 317,1

Ejemplo 10

N-(2-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina



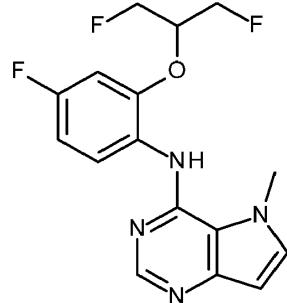
5

Se preparó el Ejemplo 10 análogamente al Ejemplo 7, con intermediario 1 e intermediario 13, proporcionando el producto deseado (rendimiento: 34%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,41 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H), 3,83 (s, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,65 (spt, $J=6,0$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,53 - 6,59 (m, 2 H), 7,10 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,66 (br, s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,61 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 313,2

Ejemplo 11

N-[4-Fluoro-2-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina

15

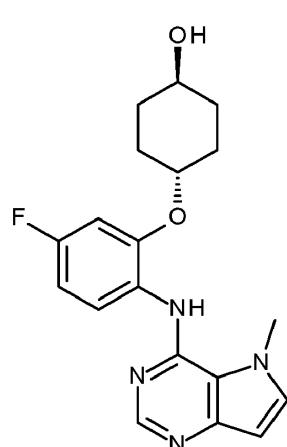


Se preparó el Ejemplo 11 análogamente al Ejemplo 7, con intermediario 1 y 4-fluoro-2-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]anilina, proporcionando el producto deseado (7,3 mg, 7%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,15 (s, 3 H), 4,68 (q, $J=1,98$ Hz, 3 H), 4,77 - 4,84 (m, 2 H), 6,50 - 6,56 (m, 1 H), 6,79 (dd, $J=9,62, 2,75$ Hz, 1 H), 6,86 (ddd, $J=9,16, 8,24, 2,75$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 7,65 (br. s., 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,68 - 8,77 (m, 1 H); CL-EM (ESI): (MH^+) 337

Ejemplo 12

4-[5-Fluoro-2-[(5-metilpirrolo[3,2-d]pirimidín-4-il)amino]fenoxi]ciclohexanol

25

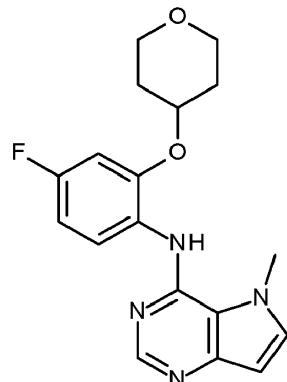


30 Se preparó el Ejemplo 12 análogamente al Ejemplo 7, con intermediario 1 y 4-(2-amino-5-fluoro-fenoxy)ciclohexanol, proporcionando el producto deseado (12,9 mg, 12%); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,46 - 1,60 (m, 4

H), 1,54 (s, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,19 - 2,33 (m, 2 H), 3,73 - 3,84 (m, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 4,28 - 4,40 (m, 1 H), 6,55 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J=10,07, 2,75$ Hz, 1 H), 6,75 (td, $J=8,70, 2,75$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,63 - 8,70 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H)); CL-EM (ESI): (MH⁺) 357.

5 Ejemplo 13

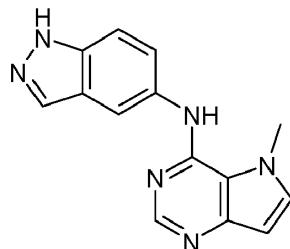
N-(4-Fluoro-2-tetrahidropirán-4-iloxy-fenil)-5-metil-pirrolo[3,2-*d*]pirimidín-4-amina



10 Se preparó el Ejemplo 13 análogamente al Ejemplo 7, con intermediario 1 y 4-fluoro-2-tetrahidropirán-4-iloxi-anilina, proporcionando el producto deseado (18,5 mg, 18%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,75 (dtd, $J=13,51, 9,50, 9,50$, 4,12 Hz, 2 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H), 3,56 (ddd, $J=12,14, 10,07, 2,52$ Hz, 2 H), 3,97 - 4,04 (m, 2 H), 4,18 (s, 3 H), 4,49 - 4,57 (m, 1 H), 6,55 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J=10,07, 2,75$ Hz, 1 H), 6,75 (ddd, $J=9,16, 8,24, 2,75$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,67 (dd, $J=9,16, 6,41$ Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 343.

15 Ejemplo de referencia 14

20 *N*-(1*H*-Indazol-5-ilo)-5-metil-pirrolo[3,2-*d*]pirimidín-4-amina



25 Se preparó el Ejemplo de referencia 14 análogamente al Ejemplo 7, con intermediario 1 y 5-aminoindazol, proporcionando el producto deseado (24 mg, 30%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,16 (s, 3 H), 6,40 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=0,92$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 1 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,40 (br. s., 1 H); CL-EM (ESI): (MH⁺) 357,2

30 Ejemplos 15 a 24

Se prepararon los Ejemplos 15 a 24 análogamente al Ejemplo 7 a partir de intermediario 1 y la amina apropiada.

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	m/z (ES+APCI) ⁺ [M+H]
15		N-[4-fluoro-2-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]oxifenil]-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amine	329,2
16		N-[4-fluoro-2-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]oxifenil]-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amine	329,2
17		N-[2-(cyclobutoxy)-4-fluorophenyl]-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amine	313,1
18		N-[4-fluoro-2-[(3R)-tetrahydropyran-3-yl]oxifenil]-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amine	343,1
19		N-[4-fluoro-2-[(3S)-tetrahydropyran-3-yl]oxifenil]-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amine	343,2

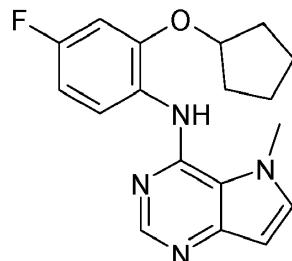
(continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	m/z (ES+APCI) ⁺ [M+H]
20		N-[4-fluoro-2-[(1R,3S)-3-metoxiciclohexoxi]fenil]-5-metilpirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	371,2
21		N-[4-fluoro-2-[(1S,3R)-3-metoxiciclohexoxi]fenil]-5-metilpirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	371,2
22		N-[4-fluoro-2-[(1S)-2-fluoro-1-metil-etoxi]fenil]-5-metilpirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	319,3
23		N-[4-fluoro-2-[(1R)-2-fluoro-1-metil-etoxi]fenil]-5-metilpirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	319,3

(continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	m/z (ES+APCI) ⁺ [M+H]
24		N-[2-(cyclopentoxi)-4-fluorofenil]-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amina	299,1

5 Ejemplo 25

N-[2-(Cyclopentiloxi)-4-fluorofenil]-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

10 Se introdujo *4-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina* (60 mg, 0,36 mmoles), *p*-TsOH·H₂O (6,8 mg, 0,04 mmoles), 2-(cyclopentiloxi)-4-fluoroanilina (70 mg, 0,36 mmoles) e IPA (1 ml) en un vial de reactor de microondas. El vial se selló y se irradió a 140°C en un reactor de microondas Biotage I-60 durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción, después se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se eluyó por un cartucho de Isolute-NH₂. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó un sólido blanco (48 mg, 41%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 - 1,67 (m, 4 H), 1,73 - 1,80 (m, 2 H), 1,90 - 1,97 (m, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 4,94 - 4,98 (m, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 1 H), 6,99 (dd, *J*=11,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,95 - 7,97 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,43 (dd, *J*=9,2, 6,4 Hz, 1 H); *m/z* (ES + APCI)⁺ 327 [M+H]⁺.

20 Ejemplos 26 a 35

25 Se prepararon los Ejemplos 26 a 31 análogamente al Ejemplo 25 a partir de intermediario 1 y la amina apropiada. Se llevaron a cabo los Ejemplos 32 a 35 de una manera similar al Ejemplo 25, excepto en que las reacciones se llevaron a cabo utilizando calentamiento convencional a 60°C en lugar de calentamiento por microondas.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención en CL-EM	M+H
26		N-[4-fluoro-2-(2-fluoro-1-metil-ethoxy)fenil]-5-metil-pirrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amina racémica	1,23 ^a	319,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención en CL-EM	M+H
27		N-(4-fluoro-2-isopropoxi-phenyl)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	1,63 ^b	301,1
28		N-(2-isopropoxifenil)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	2,25 ^c	283,2
29		N-(2-isopropoxi-3-pyridyl)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	2,19 ^c	284,2
30		N-(2-ethoxy-4-fluorofenil)-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	2,16 ^c	287,3
31		N-[2-(2,2-difluoroethoxy)-4-fluorofenil]-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	1,95 ^c	323,1

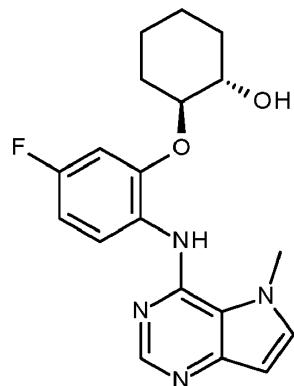
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Tiempo de retención en CL-EM	M+H
32		N-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-phenyl)-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	2,24 ^c	319,1
33		N-(3-fluoro-2-isopropoxi-phenyl)-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	2,17 ^c	301,2
34		N-(2-ethoxy-3-pyridyl)-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	- 2,00 ^c	270,1
35		N-(2-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina	-5-1.15 ^c	256,2

5 Se llevó a cabo CL-EM utilizando un CL-EM de cuadrupolo Agilent 6120 con columna Xbridge C18 (3,5 μ m de tamaño de partícula y 4,6 x 30 mm) y un detector de UV de matriz de diodos. Caudal: 3 ml/min; ^aTiempo de tanda: 3,2 min; Solvente A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; solvente B: acetonitrilo; Gradiente - 10% a 100% de acetonitrilo; tiempo del gradiente: 2,35 min. ^bTiempo de la tanda: 3,2 min: Solvente A: hidróxido amónico al 0,1% en agua; solvente B: acetonitrilo; Gradiente - 10% a 100% de acetonitrilo; tiempo del gradiente: 2,35 min. ^bTiempo de la tanda: 3,2 min: Solvente A: hidróxido amónico al 0,1% en agua; solvente B: metanol; Gradiente - 10% a 100% de metanol; tiempo del gradiente: 2,35 min.

10 Ejemplo 36

(1S,2S)-2-[5-Fluoro-2-[(5-methylpirrolo[3,2-d]pirimidin-4-yl)amino]fenoxi]ciclohexanol

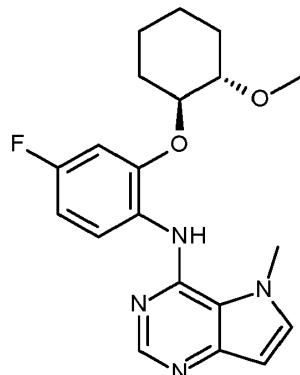


Se agrupó intermediario 20 (81 mg, 0,36 mmoles), 4-cloro-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidina (60 mg, 0,36 mmoles), pTsOH·H₂O (7 mg, 0,036 mmoles) e IPA (2 ml) en un vial de reactor de microondas sellado y se calentó a 140°C en un reactor de microondas Biotage durante 15 minutos. La mezcla se evaporó y purificó mediante CL-EM preparativa, proporcionando un sólido blanco (45 mg, 35%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 1,40 (m, 4 H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 1,80 - 1,89 (m, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 4,02 - 4,12 (m, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 5,08 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 6,36 - 6,41 (m, 1 H), 6,72 - 6,80 (m, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,38 - 8,48 (m, 1 H); m/z (ES + APCI)⁺ 357,2

10

Ejemplo 37

N-[4-Fluoro-2-[(1*S*,2*S*)-2-metoxicyclohexoxi]fenil]-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina



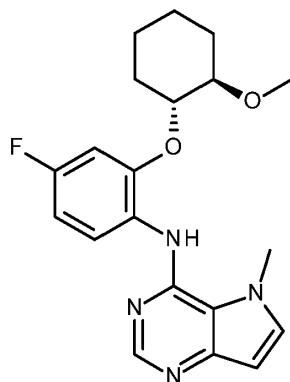
15

Se preparó el Ejemplo 37 análogamente al Ejemplo 36, a partir de intermediario 29 y 4-cloro-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidina, proporcionando un sólido blanco (30 mg, 22%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 - 1,40 (m, 4 H), 1,47 - 1,64 (m, 2 H), 1,92 - 2,09 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 4,24 - 4,39 (m, 1 H), 6,34 - 6,41 (m, 1 H), 6,70 - 6,80 (m, 1 H), 7,02 - 7,13 (m, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,88 - 7,99 (m, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 1 H), 8,27 - 8,35 (m, 1 H); (MH⁺) 371

Ejemplo 38

25

N-[4-Fluoro-2-[(1*R*,2*R*)-2-metoxicyclohexoxi]fenil]-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

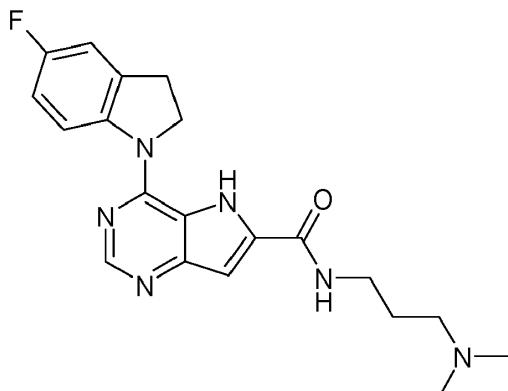


5 Se preparó el Ejemplo 38 análogamente al Ejemplo 36, a partir de intermediario 18 y 4-cloro-5-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidina, proporcionando un sólido blanco (48 mg, 36%); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,11 - 1,41 (m, 4 H), 1,47 - 1,64 (m, 2 H), 1,98 (t, $J=9,39$ Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,20 - 3,26 (m, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 4,26 - 4,37 (m, 1 H), 6,34 - 6,40 (m, 1 H), 6,72 - 6,80 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,52 (d, $J=3,21$ Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,26 - 8,35 (m, 1 H); (MH^+) 371.

10

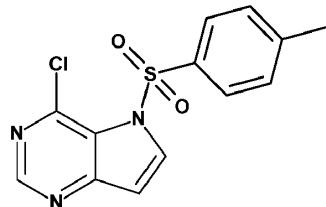
Ejemplo de referencia 39

N-(3-(Dimetilamino)propil)-4-(5-fluoroindolin-1-yl)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-carboxamida



15

Etapa 1. (4-Cloro-5-(*p*-toluenesulfonil)pirrolo[3,2-d]pirimidina)



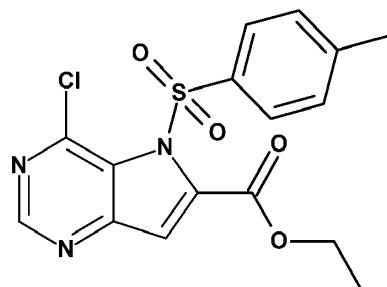
20

Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 0,17 g, 4,23 mmoles) en partes a una solución bajo agitación de 4-cloro-5H-pirrolopirimidina (0,5 g, 3,26 mmoles) en DMF (20 ml) a 0°C bajo N_2 . La solución se sometió a agitación a 0°C durante 10 minutos; después, se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (683 mg, 0,04 mmoles) y la reacción se sometió a agitación a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se desactivó a 0°C con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (x3).

25

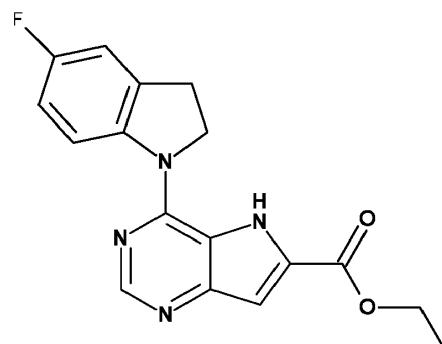
Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (3x30 ml), solución hipersalina, se secaron (MgSO_4) y después se eliminó el solvente al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,63 g, 48%).

Etapa 2. (4-Cloro-5-(*p*-toluenesulfonil)pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo)



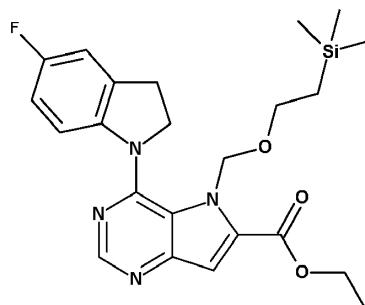
- 5 Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 1,38 ml, 2,21 mmoles) a una solución bajo agitación de *4-cloro-5-(p-tolylsulfonyl)pirrolo[3,2-d]pirimidina* (0,4 g, 1,30 mmoles) en THF (25 ml) a -78°C bajo N₂. La solución se sometió a agitación a -78°C durante 2 h y después se añadió cloruro de etilo (0,27 µl, 2,87 mmoles). La reacción se sometió a agitación a -78°C durante 1 h; después, se calentó a 0°C y se sometió a agitación durante 1 h. La mezcla se desactivó con sol. sat. de NH₄Cl (aq), se extrajo con EtOAc (x2), y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 10-40% proporcionó un aceite amarillo (0,34 g, 70%).
- 10

Etapa 3. (*4-(5-Fluoroindolín-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo*)



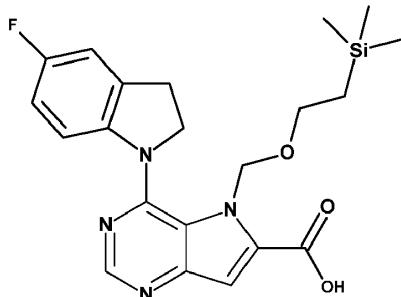
- 15 Se introdujo *4-cloro-5-(p-tolylsulfonyl)pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo* (200 mg, 0,53 mmoles), 5-fluoroindolina (217 mg, 1,58 mmoles), *p*-TsOH.H₂O (10 mg, 0,05 mmoles) e IPA (2 ml) en un reactor de microondas sellado y la mezcla se irradió a 80°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de 2 g Isolute-NH₂, se eluyó con DCM:MeOH (1:1) y se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con NH₃ 2 M al 0-5% en MeOH/DCM proporcionó un sólido amarillo (160 mg, 93%).
- 20

Etapa 4. (*4-(5-Fluoroindolín-1-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo*)



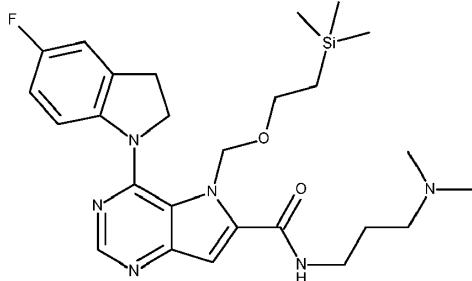
- 25 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 27 mg, 0,67 mmoles) en partes a una solución bajo agitación de *4-(5-fluoroindolín-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo* (137 mg, 0,42 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C bajo N₂. La mezcla se sometió a agitación a ta durante 45 minutos; después, se añadió SEMCl (111 µl, 0,63 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua, proporcionando un precipitado amarillo. Se filtró el sólido, se lavó con agua y después se secó mediante azeotropado con tolueno/MeCN. Se aisló el producto deseado en forma de un sólido amarillo con impurezas (230 mg).
- 30

Etapa 5. (*Ácido 4-(5-fluoroindolín-1-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxílico*)



- 5 A una solución bajo agitación de 4-(5-fluoroindolín-1-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo (230 mg, 0,50 mmoles) en EtOH (10 ml) y THF (10 ml) se añadió NaOH 1 N (1,2 ml, 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t a durante 18 h y después se acidificó con HCl 2 M y se evaporó a sequedad. Se introdujo el producto en bruto en agua, se filtró y se secó, proporcionando un sólido blanquecino (216 mg, 100%).

10 Etapa 6. *(N-[3-(Dimetilamino)propil]-4-(5-fluoroindolín-1-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxamida)*



- 15 Se agrupó ácido 4-(5-fluoroindolín-1-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxílico (220 mg, 0,51
 mmoles), HATU (231 mg, 0,61 mmoles), DIPEA (0,49 ml, 2,80 mmoles) y N,N-dimetilaminopropilamine (39 μ l, 0,47
 mmoles) en DCM (3 ml) y DMF (3 ml) y se sometieron a agitación a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó
 con agua, se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM (x2). Tras la evaporación, el producto en bruto
 se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O (x2), solución hipersalina, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación
 mediante cromatografía flash, eluyendo con NH₃ 2 M al 10-20% en MeOH/DCM proporcionó 120 mg, 46%, de
 producto, que se utilizó en la etapa siguiente.

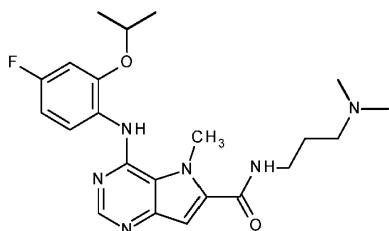
Etapa 7. (*N*-[3-(Dimetilamino)propil]-4-(5-fluoroindolín-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidín-6-carboxamida (Ejemplo de referencia 39)

25 A una solución de N-[3-(dimetilamino)propil]-4(5-fluoroindolín-1-il)-5-(2-trimetilsililetoximetil)-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxamida (70 mg, 0,14 mmoles) en THF (5 ml) se añadió etilén-diamina (14 μ l, 0,20 mmoles) y solución 1 M de TBAF en THF (0,17 ml, 0,16 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC, proporcionando el Ejemplo de referencia 39 (8 mg, 15%); RMN 1 H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,79 (quin, J =5,7 Hz, 2 H), 2,38 (s, 6 H), 2,59 (t, J =5,50 Hz, 2 H), 3,32 (t, J =8,24 Hz, 2 H), 3,59 (q, J =5,50 Hz, 2 H), 4,59 (t, J =8,47 Hz, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 2 H), 8,16 (m, J =8,70 Hz, 1 H), 8,54 - 8,60 (m, 1 H), 9,33 (br, s, 1 H), 9,43 (br, t, J =1,00 Hz, 1 H); CL-EM (ESI): (MH $^+$) 383,1

30

Ejemplo 40

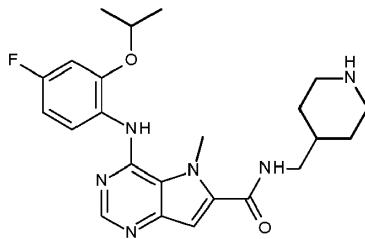
35 *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-4-[[4-fluoro-2-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-5-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidín-6-carboxamida



Una mezcla de intermediario 31 (30 mg, 0,087 mmoles), 3-(dimetilamino)-1-propilamine (11 μ l, 0,087 mmoles) y HOBr (12 mg, 0,087 mmoles) en DCM (2 ml) se sometió a agitación a ta durante 10 minutos. Se añadió hidrocloruro de EDC (17 mg, 0,087 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a ta durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se pasó por un cartucho SCX, eluyendo con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y el eluyente se concentró a sequedad. El residuo se preadsorbió sobre gel de sílice antes de la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con DCM:NH₃ 2 M en MeOH, 10:1, proporcionando un sólido amarillo. La trituración en Et₂O proporcionó un sólido blanco (15 mg, 40%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (d, *J*=5,95 Hz, 6 H), 1,67 (quin, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 2,27 (t, *J*=7,10 Hz, 2 H), 3,22 - 3,34 (m, 2 H), 4,38 (s, 3 H), 4,75 (dt, *J*=12,25, 6,01 Hz, 1 H), 6,80 (td, *J*=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,06 (dd, *J*=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,45 (dd, *J*=8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,74 (t, *J*=5,72 Hz, 1 H). *m/z* (ES+APCI)⁺: 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

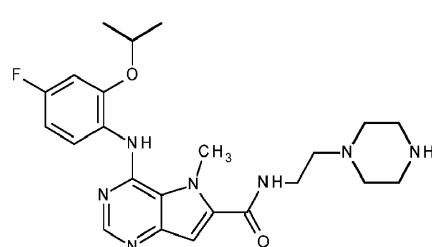
15 4-{[4-Fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil]amino}-5-metil-N-(piperidín-4-ilmetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxamida



20 El intermediario 32 (78 mg, 0,144 mmoles) en TFA (2 ml) y DCM (6 ml) se sometió a agitación a ta durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó por un cartucho de SCX. El producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y se concentró el eluyente. El residuo se preadsorbió sobre gel de sílice antes de la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con DCM:NH₃ 2 M en MeOH, 3:1, proporcionando un sólido blanquecino (42 mg, 66%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 - 1,12 (m, 2 H), 1,29 (d, *J*=5,95 Hz, 6 H), 1,55 - 1,70 (m, 3 H), 2,35 - 2,46 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,13 (t, *J*=6,18 Hz, 2 H), 4,37 (s, 3 H), 4,75 (dt, *J*=12,02, 6,13 Hz, 1 H), 6,80 (td, *J*=8,93, 2,75 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,06 (dd, *J*=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,45 (dd, *J*=8,93, 6,64 Hz, 1 H), 8,70 (t, *J*=5,72 Hz, 1 H). *m/z* (ES+APCI)⁺: 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

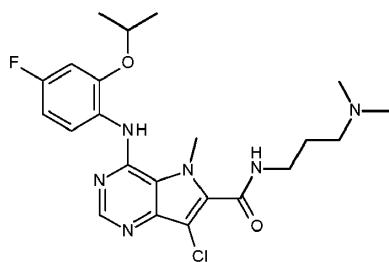
30 4-{[4-Fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil]amino}-5-metil-N-[2-(piperazin-1-il)etil]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxamida



35 Se preparó el intermediario 42 de manera análoga al intermediario 41, proporcionando un sólido blanquecino (rendimiento: 47%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (d, *J*=5,95 Hz, 6 H), 2,26 - 2,48 (m, 6 H), 2,69 (t, *J*=4,81 Hz, 4 H), 3,27 - 3,44 (m, 2 H), 4,38 (s, 3 H), 4,75 (dt, *J*=12,02, 6,13 Hz, 1 H), 6,80 (td, *J*=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,06 (dd, *J*=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,45 (dd, *J*=8,70, 6,41 Hz, 1 H), 8,63 (t, *J*=5,50 Hz, 1 H). *m/z* (ES+APCI)⁺: 456 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

7-Cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-4-{[4-fluoro-2-(propán-2-iloxy)fenil]amino}-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxamida

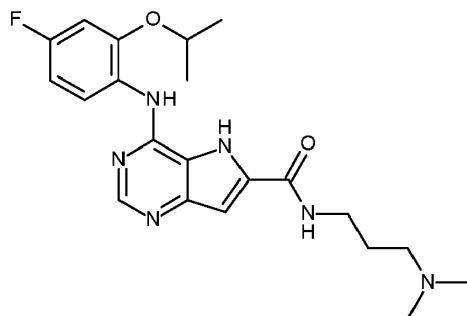


Se preparó el intermediario 43 de manera análoga al intermediario 32 a partir de intermediario 29, proporcionando un sólido blanquecino (rendimiento: 43%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 - 1,31 (m, 6 H), 1,70 (quin, J=6,98

5 Hz, 2 H), 2,15 (s, 6 H), 2,33 (t, J=7,10 Hz, 2 H), 3,28 - 3,40 (m, 2 H), 4,73 (dt, J=12,25, 6,01 Hz, 1 H), 6,81 (td, J=8,70, 2,75 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,31 (dd, J=9,16, 6,41 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,81 - 8,96 (m, 1 H). m/z (ES+APCI)⁺: 463/465 [M+H]⁺

Ejemplo 44

10 *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-4-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxamida



15 Etapa 1. (4-(4-Fluoro-2-isopropoxi-anilino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo)

Se irradió 4-cloro-5-(*p*-tolilsulfoni)pirrolo[3,2-d]pirimidina (400 mg, 1,06 mmoles), 4-fluoro-2-(propán-2-iloxy)anilina (184 mg, 1,11 mmoles), pTsOH.H₂O (20 mg, 0,11 mmoles) e IPA (1 ml) a 100°C en un reactor de microondas Biotage I-60 durante 20 min. Se concentró la mezcla de reacción, se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se eluyó por un cartucho Isolute-NH₂. La purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-50% proporcionó un sólido amarillo (195 mg, 52%).

Etapa 2. (Ácido 4-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxílico)

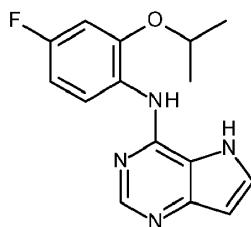
25 A una solución bajo agitación de 4-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxilato de etilo) (171 mg, 0,48 mmoles) en EtOH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió NaOH 1 N (2,39 ml, 2,39 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora, se enfrió y se concentró. El material en bruto se disolvió en agua, se neutralizó con HCl 1 M y se concentró bajo presión reducida, proporcionando un sólido (187 mg) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 Etapa 3. *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-4-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxamida

35 Se agrupó ácido 4-(4-fluoro-2-isopropoxi-anilino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-6-carboxílico (158 mg, 0,47 mmoles), HATU (196 mg, 0,52 mmoles), DIPEA (0,38 ml, 2,21 mmoles) y N,N-dimetilaminopropilamine (46 µl, 0,37 mmoles) en DMF (5 ml) y se sometieron a agitación a ta durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción, se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se eluyó por un cartucho Isolute-NH₂. La purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con NH₃ 1 M al 0-15% en MeOH/DCM seguido de CL-EM preparativa proporcionó un sólido blanco (17 mg, 11%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27- 1,40 (m, 6 H), 1,77- 1,91 (m, 2 H), 2,24 - 2,33 (m, 6 H), 2,42-2,48 (m, 2 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 4,65 (spt, J=6,11 Hz, 1 H), 6,61 - 7,08 (m, 3 H), 7,75 - 8,16 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H). m/z (ES+APCI)⁺: 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

N-(4-Fluoro-2-isopropoxi-fenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina



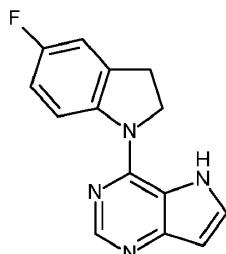
5 Se agrupó 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidín-4-amina (75 mg, 0,49 mmoles), 4-fluoro-2-isopropoxianilina (99 mg, 0,59 mmoles), isopropanol (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (0,1 ml) en un vial y se irradiaron en un reactor de microondas Biotage Initiator 60 a 140°C durante 30 min. Se concentró la mezcla y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando un sólido blanquecino (25 mg, 18%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,46 (d, J=6,41 Hz, 6 H), 3,78-3,88 (m, 1 H), 5,63 (dd, J=2,75, 1,83 Hz, 1 H), 5,92-5,98 (m, 1 H), 6,20 (dd, J=10,99, 2,75 Hz, 1 H), 6,80-6,82 (m, 1 H), 7,21 (dd, J=8,93, 6,64 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,38 - 7,40 (m, 1 H), 10,78 (br. s., 1 H); m/z (ES+APCI)⁺: 287 [M+H]⁺.

10

Ejemplo de referencia 46

4-(5-Fluoroindolín-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

15



20 Preparado análogamente al Ejemplo 45, mediante la reacción de 5-fluoroindolina con 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidín-4-amina, proporcionando un sólido marrón pálido; m/z (ES+APCI)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 4,60 (t, J=8,70 Hz, 2 H), 6,51 (dd, J=3,21, 1,83 Hz, 1 H), 6,97-7,04 (m, 1 H), 7,11-7,16 (m, 1 H), 7,62 (t, J=3,21 Hz, 1 H), 8,34 - 8,42 (m, 2 H), 11,42 (br. s., 1 H); 255 [M+H]⁺.

Ensayos de IC₅₀ bioquímicos de MNK1 y MNK2

25 Se determinaron los efectos de los compuestos sobre MNK1 y MNK2 en un ensayo bioquímico mediante monitorización de la fosforilación del péptido serina/treonina quinasa 5FAM-RRRLSSLRA-NH₂. El producto peptídico fosforilado y el sustrato peptídico no fosforilado se detectaron utilizando un ensayo de desplazamiento Caliper Mobility utilizando el lector Caliper LabChip EZ Reader II.

30 La tecnología de ensayo de desplazamiento Caliper Mobility se basa en la utilización de un chip de microfluidos para medir la conversión de un sustrato peptídico no fosforilado fluorescente en producto fosforilado mediante separación por electroforesis de sustrato y producto y detección mediante fluorescencia inducida por láser. El software LabChip EZ Reader calcula las alturas relativas de los picos de sustrato y producto e informa de la relación de picos (pico de producto (P) dividido por la suma de pico de producto (P) y pico de sustrato (S)). Se calculó el porcentaje de conversión como 100 x [(P/(P+S)]. Todos los ensayos se configuraron para llevarse a cabo en la fase lineal con un máximo de 10 por ciento de conversión de sustrato.

35

Reactivos

40 Los enzimas MNK1 y MNK2 utilizados para todas las actividades de cribado se obtuvieron de Carna Biosciences (códigos de producto 02-145 y 02-146, respectivamente). Estos eran proteínas de fusión de GST N-terminal expresadas en un sistema de expresión baculovírico y purificadas mediante cromatografía de afinidad de glutatión-sefarosa. Específicamente, dichos constructos comprendían MNK1 humana de longitud completa [aminoácidos 1-424(extremo) y T344D de número de acceso BAA19885.1] y MNK2 humana de longitud completa [aminoácidos 1-465(extremo) y T379D de número de acceso NP_951009.1]; se adquirió un sustrato peptídico ser/thr quinasa genérico marcado con FAM de Anaspec - 5-FAM-RRRLSSLRA-NH₂. Los reactivos de detección para la utilización en el lector Caliper - Labchip EZ reader 12-sipper (nº de cat. 760404), que separa el tampón y el reactivo de recubrimiento-8 (CR-8)- se adquirieron de Perkin Elmer. Todos los demás reactivos de ensayo se adquirieron de Sigma.

45

Ensayo de MNK1

Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO para generar una curva de dilución semilogarítmica de 10 puntos con una concentración superior final de 100 μ M en el ensayo. Las reacciones se configuraron en un volumen total de 30 μ l en placas de fondo en U de 384 pocillos de polipropileno (Thermo Scientific 4340). Los compuestos se preincubaron con enzima y péptido en tampón de reacción durante 30 min antes de la adición de ATP para iniciar la reacción. Las concentraciones de ensayo finales eran 3 nM de MNK1, 2 μ M de sustrato peptídico, 50 μ M de ATP, 50 mM de HEPES, pH 7,0, BSA al 0,01%, MgCl₂ 10 mM y ditiotreitol 1 mM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de 2 volúmenes (60 μ l) de EDTA 50 mM en un punto en el que se había alcanzado una conversión de sustrato de aproximadamente 10%.

Se ajustaron los tiempos de incubación de ensayo según la concentración de ATP utilizada. Los ensayos se llevaron a cabo a baja (50 μ M) y alta (1 mM) concentración de ATP. Los valores de ATP bajos se seleccionaron para la ejecución bajo condiciones de Km en el ensayo estándar a fin de permitir la comparación de potencias relativas con otras quinasas. Se seleccionó la concentración alta de ATP como representativa de las concentraciones celulares de ATP y para una indicación de la competición para ATP, en donde un desplazamiento significativo (superior a semilogarítmico) de la potencia aparente sería esperable en comparación con las condiciones de Km. Todos los valores de IC₅₀ informados son de medias de por lo menos dos experimentos independientes.

Ensayo de MNK2

Las reacciones se llevaron a cabo tal como anteriormente, utilizando MNK2 10 nM en el ensayo. Los ensayos estándares contenían ATP 50 μ M y los ensayos de alta concentración de ATP contenían ATP 1 mM. El tiempo para alcanzar un 10% de conversión era variable. Todas las demás condiciones eran las mismas.

Ensayo de detección de fosfo-eIF4E de actividad celular de MNK

La actividad de MNK en las células se midió mediante monitorización de la fosforilación de eIF4E en ser209, el sustrato endógeno conocido de MNK1/2 en lisados celulares. Se utilizó un ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado (kit Alphascreen Surefire p-eIF4E, Perkin Elmer) para permitir la cuantificación de las respuestas dependientes de la dosis en un ensayo celular de formato de 384 pocillos. La detección del ensayo se basa en la formación de complejos de anticuerpos de tipo sándwich acoplados con perlas donantes y aceptoras. La excitación a 680 nm causa la transferencia de una especie de oxígeno singulete entre perlas donantes y aceptoras cuando se encuentran en estrecha proximidad mediante la unión al analito (p-eIF4a-ser209), que resulta en la emisión de luz a 520-620 nm.

Se investigaron varias líneas celulares de cáncer y se seleccionó la línea celular MV4.11 (ATCC nº CRL-9591), una línea celular de leucemia mielomonocítica B bifenotípica, para el perfilado rutinario de los compuestos. Se prepararon diluciones de los compuestos en medio IMDM-FBS al 10% para generar una dilución en serie semilogarítmica de 10 puntos que partía de una concentración superior final en el ensayo de 30 μ M. Se resuspendieron las células congeladas en medio IMDM-FBS al 10% a una concentración de 1,2x10⁶/ml. Se dispensaron 4 μ l (4.800 células en cada pocillo) en cada pocillo de placas Proxiplate de cultivo de tejido de 384 pocillos (Perkin Elmer, nº 6008238) y se añadieron 4 μ l de dilución con medio de compuesto a las células y se incubó durante 1,5 h a 37°C, con 5% de CO₂. A continuación, se lisaron las células y se siguió el protocolo Alphascreen Surefire siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se añadieron 8 μ l de perlas aceptoras (dilución 1:50 en tampón de activación del kit) al lisado, se agitaron a 150 rpm durante 2 min y se incubaron durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 3 μ l de perlas donantes (dilución 1:20 en tampón de dilución del kit), se sometieron a agitación a 150 rpm durante 2 min y se incubaron durante 1,5 h adicionales a temperatura ambiente, seguido de la lectura de las placas en Pherastar FS utilizando el módulo óptico Alphascreen.

Los datos se normalizaron respecto a controles de solo DMSO no tratadas y se repitieron las curvas en experimentos por duplicado. Los datos informados son de medias de por lo menos 2 experimentos independientes.

Cribado de selectividad de quinasas

Se llevó a cabo el cribado de quinasas utilizando reactivos y protocolos disponibles comercialmente, mediante un servicio tercero de perfilado de quinasas, tal como Eurofins KinaseProfiler™ (see www.eurofins.com/pharmadiscovery) o proveedor similar de estos servicios.

Los resultados de un cribado de selectividad de quinasas para el Ejemplo 40 se muestran en la Tabla 2. Los datos se expresan en % de inhibición de cada quinasa específica en presencia de 1 μ M de compuesto.

Diversas modificaciones y variaciones de los aspectos indicados de la invención resultarán evidentes para el experto en la materia sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Aunque la invención ha sido descrita en relación a realizaciones preferentes específicas, debe entenderse que la invención según las reivindicaciones no debe considerarse indebidamente limitada a dichas realizaciones específicas. En efecto, diversas modificaciones de los

modos indicados para llevar a cabo la invención que resultan evidentes para el experto en los campos relevantes se pretende que se encuentren comprendidos dentro del alcance según las reivindicaciones, posteriormente.

Referencias

- 5 Buxade, M., et al. (2008). "The Mnks: MAP kinase-interacting kinases (MAP kinase signal-integrating kinases)." *Front Biosci* 13: 5359-5373.

10 Buxade, M., et al. (2005). "The Mnks are novel components in the control of TNF alpha biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1." *Immunity* 23(2): 177-189.

15 Cherla, R. P., et al. (2006). "Shiga toxin 1-induced cytokine production is mediated by MAP kinase pathways and translation initiation factor eIF4E in the macrophage-like THP-1 cell line." *J Leukoc Biol* 79(2): 397-407.

20 Chrestensen, C. A., et al. (2007). "Loss of MNK function sensitizes fibroblasts to serum-withdrawal induced apoptosis." *Genes Cells* 12(10): 1133-1140.

25 Jauch, R., et al. (2006). "Mitogen-activated protein kinases interacting kinases are autoinhibited by a reprogrammed activation segment." *EMBO J* 25(17): 4020-4032.

30 Kjellerup, R. B., et al. (2008). "Pro-inflammatory cytokine release in keratinocytes is mediated through the MAPK signal-integrating kinases." *Exp Dermatol* 17(6): 498-504.

35 Konicek, B. W., et al. (2008). "Targeting the eIF4F translation initiation complex for cancer therapy." *Cell Cycle* 7(16): 2466-2471.

40 Konicek, B. W., et al. (2011). "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases." *Cancer Res* 71(5): 1849-1857.

45 Nikolcheva, T., et al. (2002). "A translational rheostat for RFLAT-1 regulates RANTES expression in T lymphocytes." *J Clin Invest* 110(1): 119-126.

50 Noubade, R., et al. (2011). "Activation of p38 MAPK in CD4 T cells controls IL-17 production and autoimmune encephalomyelitis." *Blood* 118(12): 3290-3300.

55 Rowlett, R. M., et al. (2008). "MNK kinases regulate multiple TLR pathways and innate proinflammatory cytokines in macrophages." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(2): G452-459.

60 Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic Inhibition of MNKs in Acute Myeloid Leukemia." *Mol Pharmacol* 88(2): 380-389.

65 Teo, T., et al. (2015). "Pharmacologic co-inhibition of Mnks and mTORC1 synergistically suppresses proliferation and perturbs cell cycle progression in blast crisis-chronic myeloid leukemia cells." *Cancer Lett* 357(2): 612-623.

70 Ueda, T., et al. (2010). "Combined deficiency for MAP kinase-interacting kinase 1 and 2 (Mnk1 and Mnk2) delays tumor development." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(32): 13984-13990.

75 Wendel, H. G., et al. (2007). "Dissecting eIF4E action in tumorigenesis." *Genes Dev* 21(24): 3232-3237.

Tabla 1: actividad de compuestos seleccionados según la invención

(continuación)

(continuación)

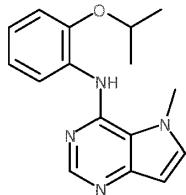
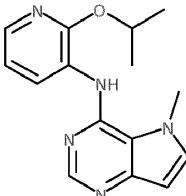
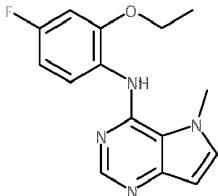
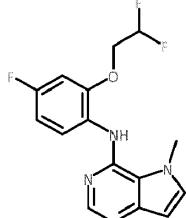
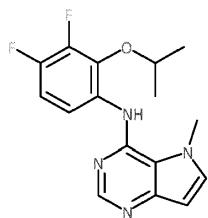
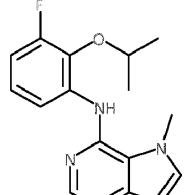
Estructura	Ejemplo nº	plc50	6,0	6,3
		elF4E	MNK1	MNK2
	10	6,7	5,0	5,9
	11	7,7	6,8	7,3
	12	7,8	6,7	7,1
	13	7,2	6,5	6,8
	14 (ejemplo comparativo)	6,4	6,6	6,4
	15	7,5	6,4	6,8

(continuación)

Estructura	Ejemplo nº	plc50	6,0	6,3
		elf4E	MNK1	MNK2
	16	7,1	6,6	6,9
	17	7,5	6,7	7,1
	18	7,7	7,2	7,5
	19	7,3	6,3	6,9
	20	6,7	5,5	6,2
	21	7,6	6,8	7,1

(continuación)

(continuación)

Estructura	Ejemplo nº	plc50	6,0	6,3
		eIF4E	MNK1	MNK2
	28	7,4	6,4	6,8
	29	7,3	6,6	7,0
	30	7,2	6,7	6,9
	31	7,3	6,5	6,8
	32	6,1	5,7	6,0
	33	7,6	7,0	7,3

(continuación)

(continuación)

Estructura	Ejemplo nº	plc50	6,0	6,3
		elF4E	MNK1	MNK2
	40	7,4	7,3	7,4
	41	6,7	7,4	7,4
	42	7,0	7,3	7,3
	43	6,1	5,9	6,0
	44	7,2	7,1	7,2
	45	6,3	6,9	7,1

(continuación)

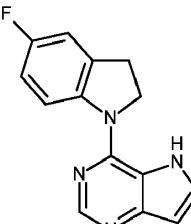
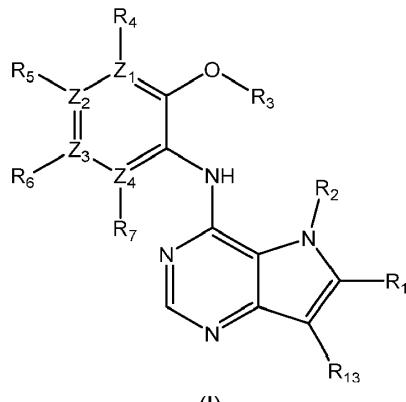
Estructura	Ejemplo nº	plc50	6,0	6,3
		eIF4E	MNK1	MNK2
	46 (ejemplo comparativo)	7,3	7,4	7,5

Tabla 2: datos de selectividad de quinasa para el Ejemplo 40. Los datos se expresan en % de inhibición de cada quinasa específica en presencia de 1 μ M de compuesto.

Quinasa	% de inhibición	Quinasa	% de inhibición	Quinasa	% de inhibición
MKNK2	84	IRAK4	0	PTK2	7
STK10	0	PAK2	0	PTK6	0
STK17A	2	CSF1R	8	RPS6KA5	0
RPS6KA1	0	CSNK1 G1	0	EEF2K	0
NUAK1	0	EPHB1	0	EGFR	0
MAP3K9	0	KDR	5	FGFR1	0
SGK1	0	PIK3CB	1	RET	1
DYRK2	8	PIK3CD	2	SRC	0
ULK2	0	AKT2	0	ABL2	0
INSR	0	GSK3B	0	DMPK	0
TYR03	0	IKBKB	0	PRKCA	5
CAMK2B	14	JAK2	0	ROCK1	0
TBK1	0	LYN	11	RPS6KB1	0
FES	5	MAPK14	0	EPHB4	2
MYLK	0	MAPKAPK2	0	PAK4	0
MAP3K7	5	MARK2	0	PRKCE	0
YES1	0	PIK3C2G	4	LCK	0
INSRR	0	FYN	0	MTOR	0
PIM2	0	PDGFRB	5	NTRK1	0
CDK9/CCNT1	0	PIK3CA	5	PRAK	0
CaMK1	0	ERBB4	0	CDK7/CCNH/MNAT1	5
IGF1R	0	MAPK8	0	MARK1	0
FGFR4	0	PIP5K1A	2	MET	13
BTK	0	PLK1	0	ROS1	0
PAK1	0	PRKAA2	0	GSK3A	0
ROCK2	0	RAF1	0	MAP2K7	0
ALK	0	AKT1	0	FGFR2	0
KIT	2	EPHA5	0	JAK3	0
MAP2K1	0	ACVR1B	0	MINK1	0
PIP4K2A	7	BLK	4	NEK2	0
STK11	0	FER	0	PRKCQ	0
ABL1	0	PAK7	0	MST1R	0
CHEK1	0	PIK3CG	1	SRPK1	0
FLT1	8	BMX	0	STK4	0
PIP5K1 C	6	FGFR3	10	DDR2	2
AURKC	28	CDK1/CCNB1	0	PDPK1	0
CDK2/CCNA2	0	CDK6/CCND3	0	PRKACA	0
FLT3	24	TGFBR1	0	AXL	0
PRKG1	0	CSNK2A2	0	AURKB	14

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

en el que:

R₁ se selecciona de entre:

- 10 - H,
 - CO-NR₈R₉, en el que R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico, en el que dicho grupo alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₁₂, y dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre R₁₀ y R₁₂, o R₈ y R₉ se unen, junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, formando un grupo heterocicloalquilo que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, y sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre R₁₀ y (CH₂)_mR₁₂,
- 20 R₂ se selecciona de entre H y alquilo, en el que dicho grupo alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₁₂,
 R₃ se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre halo, OH y alcoxi,
 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C,
 25 R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, CN, NO₂, OH, alcoxi, NHCO-alquilo, halo y haloalquilo, o
 Z₁, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₂ es N, R₅ se encuentra ausente y R₄, R₆ y R₇ son tal como se ha definido anteriormente, o
 Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, Z₁ es N, R₄ se encuentra ausente y R₅, R₆ y R₇ son tal como se ha definido anteriormente,
 30 cada R₁₀ y R₁₁ es, independientemente, alquilo,
 cada R₁₂ se selecciona independientemente de entre CO₂R₁₀, COOH, OH, alcoxi, haloalquilo, NH₂, NHR₁₀, NR₁₀R₁₁, heteroarilo y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo opcionalmente se sustituye adicionalmente con uno o más grupos R₁₀,
 35 R₁₃ es H o halo,
 y en el que "alquilo" denota un grupo alquilo C₁-C₁₂.

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

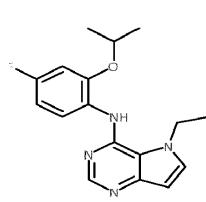
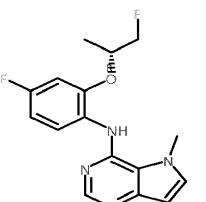
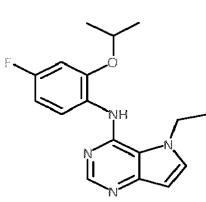
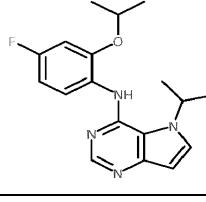
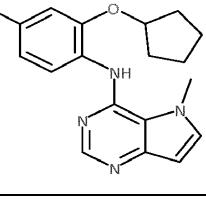
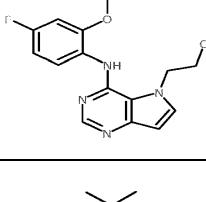
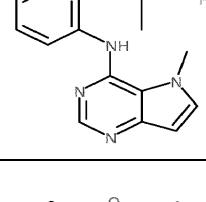
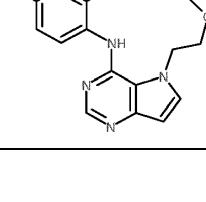
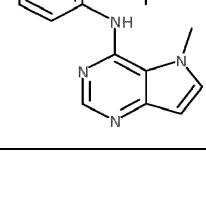
- 40 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C, y
 R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre H, alquilo, alcoxi y halo.

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

- 45 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C,
 R₄, R₅, R₆ y R₇ son todos H, o
 R₄, R₆ y R₇ son todos H y R₅ es halo.

- 50 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos C; R₄, R₆ y R₇ son todos H, y R₅ es flúor.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_3 se selecciona de entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre flúor, OH y metoxi.
- 5 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_3 es alquilo, más preferentemente, isopropilo.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_1 es H.
- 10 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_1 es $CO-NR_8R_9$ y no de entre R_8 y R_9 es H, y el otro es alquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre $NR_{10}R_{11}$ y heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R_{10} .
- 15 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_2 se selecciona de entre H y alquilo, en el que dicho alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre OH y alcoxi.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_2 se selecciona de entre H, metilo, etilo, isopropilo, hidroxietilo y metoxietilo.
- 20 11. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de entre los siguientes:

	1		23
	2		24
	3		25
	4		26
	5		27

(continuación)

	6		28
	7		29
	8		30
	9		31
	10		32
	11		33

(continuación)

<p>AND Enantiomer</p>	12		34
	13		35
			36
	15		37
	16		38
	17		

(continuación)

	18		40
	19		41
	20		42
	21		43
	22		44
			45

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un segundo agente terapéutico.
- 5 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en medicina.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en el tratamiento de una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada.
- 10 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en el tratamiento de un trastorno proliferativo seleccionado de entre leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.
- 15 16. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en el tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo.
- 20 17. Compuesto para la utilización según la reivindicación 16, en el que el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.
- 25 18. Combinación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un agente terapéutico adicional.