

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 326**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2019 PCT/US2019/043608**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2020 WO20023846**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2019 E 19841391 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024 EP 3829581**

54 Título: **Antagonistas de la piridona A2R**

30 Prioridad:

27.07.2018 US 201862711273 P

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

15.10.2024

73 Titular/es:

ARCUS BIOSCIENCES, INC. (100.0%)

3928 Point Eden Way

Hayward, CA 94545, US

72 Inventor/es:

LELETI, MANMOHAN REDDY;

MANDAL, DEBASHIS;

MILES, DILLON HARDING;

POWERS, JAY PATRICK;

ROSEN, BRANDON REID y

SHARIF, EHESAN UL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 982 326 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

Antagonistas de la piridona A2R

Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a Solicitud Provisional U.S. serie No. 62/711,273, presentada el 27 de julio de 2018.

Antecedentes de la invención

10 La adenosina es un compuesto nucleósido de purina que comprende un complejo de adenina y una molécula de azúcar ribosa (ribofuranosa). La adenosina se encuentra naturalmente en los mamíferos y desempeña funciones importantes en varios procesos bioquímicos, incluida la transferencia de energía (como trifosfato de adenosina y monofosfato de adenosina) y la transducción de señales (como monofosfato de adenosina cíclico). La adenosina también participa en procesos asociados con la vasodilatación, incluida la vasodilatación cardíaca, y actúa como neuromodulador (por ejemplo se cree que está involucrada en la promoción del sueño). Además de su implicación en estos procesos bioquímicos, la adenosina se utiliza como agente antiarrítmico terapéutico para tratar, por ejemplo, la taquicardia supraventricular. Como se analiza más detalladamente en este documento, los tumores evaden las respuestas del huésped al inhibir la función inmune y promover la tolerancia, y se ha demostrado que la adenosina desempeña un papel importante en la mediación de la evasión tumoral del sistema inmunológico. Se ha establecido que la señalización de adenosina a través de A_{2A}Rs y A_{2B}Rs, expresada en una variedad de subconjuntos de células inmunes y células endoteliales, tiene un papel importante en la protección de los tejidos durante las respuestas inflamatorias. Como tal, bajo ciertas condiciones, la adenosina protege los tumores de la destrucción inmune (véase, por ejemplo, Fishman, P, et al. (2009) Handb Exp Pharmacol 193:399-441).

25 Los receptores de adenosina son una clase de receptores purinérgicos acoplados a proteína G con adenosina como ligando endógeno. Los cuatro tipos de receptores de adenosina en humanos se conocen como A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. La modulación de A₁ se ha propuesto para el manejo y tratamiento de, por ejemplo, trastornos neurológicos, asma e insuficiencia cardíaca y renal; se han propuesto antagonistas de A_{2A} para el manejo y tratamiento de, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson; se ha propuesto la modulación de A_{2B} para el manejo y tratamiento de, por ejemplo, enfermedades pulmonares crónicas, incluido el asma; y se ha propuesto la modulación de A₃ para el manejo y tratamiento de, por ejemplo, asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, glaucoma, cáncer y accidente cerebrovascular.

30 Históricamente, los moduladores de los receptores de adenosina no han sido selectivos. Esto es aceptable en determinadas indicaciones, tal como cuando el agonista endógeno adenosina, que actúa sobre los cuatro receptores de adenosina en el tejido cardíaco, se administra por vía parenteral para el tratamiento de la taquicardia grave. Sin embargo, el uso de agonistas y antagonistas selectivos del receptor de adenosina de subtipo proporciona la posibilidad de lograr los resultados deseados y al mismo tiempo minimizar o eliminar los efectos adversos.

35 El documento WO 2018/136700 A1 divulga compuestos de azolopirimidina que son inhibidores de al menos uno de los receptores de adenosina A_{2A} y A_{2B} para el tratamiento de trastornos relacionados con el cáncer.

Los derivados de purina que son antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} se describen en los documentos US 2007/219221 A1 y WO 2006/091898 A2.

Como tal, existe una necesidad en la técnica de agonistas selectivos del receptor de adenosina de subtipo. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona también ventajas relacionadas.

40 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que modulan el receptor de adenosina A_{2A} (A_{2A}R) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2B}R), y composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden los compuestos. Tales compuestos, incluidos los métodos de su síntesis y las composiciones, se describen en detalle a continuación.

45 La presente invención también se refiere a tales compuestos y composiciones para uso en el tratamiento y/o prevención de una amplia gama de enfermedades, trastornos y afecciones mediados, en su totalidad o en parte, por el receptor de adenosina A_{2A} (A_{2A}R) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2B}R). Tales enfermedades, trastornos y afecciones se describen en detalle en otra parte del presente documento. A menos que se indique otra cosa, cuando se describen en el presente documento los usos de los compuestos de la presente invención, debe entenderse que dichos compuestos pueden estar en forma de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica).

50 Como se analiza aquí más adelante, aunque se cree que los compuestos de la presente invención afectan su actividad mediante la inhibición del receptor de adenosina A_{2A} (A_{2A}R) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2B}R), no se requiere una comprensión precisa del mecanismo de acción subyacente de los compuestos para practicar la invención. Se prevé que los compuestos puedan afectar alternativamente a su actividad mediante la inhibición directa o indirecta de

la adenilil ciclasa. También se prevé que los compuestos puedan afectar su actividad mediante la inhibición tanto del receptos A_{2A} (A_{2AR}) como del receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}) así como adenilil ciclasa. Aunque los compuestos de la invención se denominan generalmente en el presente documento inhibidores del receptor de adenosina A_{2A} (A_{2AR}) y/o del receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}), debe entenderse que el término "inhibidores de A_{2AR}/A_{2BR} " abarca compuestos que actúan individualmente a través de inhibición de A_{2AR} , A_{2BR} o adenilil ciclasa, y/o compuestos que actúan mediante la inhibición de A_{2AR} , A_{2BR} y adenilil ciclasa.

Se ha encontrado que los receptores de adenosina de la superficie celular A_{2A} y A_{2B} están sobreexpresados en diversas células tumorales. Así, los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} y/o A_{2B} representan una nueva clase de terapias oncológicas prometedoras.

La activación de los receptores de adenosina A_{2A} da como resultado la inhibición de la respuesta inmune a los tumores mediante la supresión de la función de las células T reguladoras y la inhibición de la citotoxicidad de las células asesinas naturales y la actividad CD4+/CD8+ específica del tumor. Por lo tanto, la inhibición de este subtipo de receptor por antagonistas específicos puede mejorar la inmunoterapia en la terapia del cáncer. La activación del receptor de adenosina A_{2B} desempeña un papel en el desarrollo de tumores mediante la sobreexpresión de los niveles de expresión de factores angiogénicos en las células endoteliales microvasculares [Véase, por ejemplo, P. Fishman et al., *Handb Exp Pharmacol* (2009);193:399-441]. Además, se ha demostrado que el bloqueo del receptor 2A de adenosina aumenta la eficacia de anti-PD-1 a través de respuestas mejoradas de células T antitumorales (P. Beavis, et al., *Cancer Immunol Res* DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0211 Publicado el 11 de febrero de 2015). A continuación se presenta una discusión más completa de las funciones de los A_{2AR} y los A_{2BR} .

Receptor de adenosina 2A (A_{2AR})

El A_{2AR} (también conocido como ADORA2A) es un receptor acoplado a proteína G (GPCR), cuyos miembros de la familia poseen siete hélices alfa transmembrana. Con base en su estructura cristalográfica, el A_{2AR} comprende un bolsillo de unión a ligando distinto del de otros GPCRs determinados estructuralmente (por ejemplo el receptor adrenérgico beta-2).

Como se establece en otra parte del presente documento, la adenosina participa en la mediación de la evasión tumoral del sistema inmunológico. El A_{2AR} desempeña un papel fundamental, no redundante en la mediación de las respuestas antiinflamatorias inducidas por adenosina. El A_{2AR} regula negativamente las respuestas inmunes, y por tanto se ha demostrado que la inhibición farmacológica de la activación de A_{2AR} es un medio viable para mejorar la inmunoterapia.

Como se señaló anteriormente, la activación del A_{2AR} impacta la respuesta inmune adaptativa; a modo de ejemplo, el A_{2AR} protege al huésped de la destrucción excesiva del tejido no solo inhibiendo agudamente la función de las células T, sino también promoviendo el desarrollo de células T reguladoras. Debido a que la activación de A_{2AR} es un potente inhibidor de las respuestas inmunes adaptativas; se ha implicado a la adenosina derivada de tumores en el bloqueo de la inmunidad antitumoral.

Además de sus otras funciones, el A_{2AR} se ha implicado en la mejora selectiva de las citoquinas antiinflamatorias, la promoción de la sobreexpresión de PD-1 y CTLA-4, la promoción de la generación de células T reguladoras LAG-3 y Foxp3+, y la mediación de la inhibición de las células T reguladoras. PD-1, CTLA-4 y otros puntos de verificación inmunológica se analizan con más detalle en este documento. Como todas estas propiedades inmunosupresoras se han identificado como mecanismos mediante los cuales los tumores evaden las respuestas del huésped, un régimen inmunoterapéutico contra el cáncer que incluya un antagonista de A_{2AR} puede dar como resultado una inmunoterapia mejorada contra el tumor. Véase en general, Naganuma, M., et al. (2006) *J Immunol* 177:2765-769.

Es probable que los antagonistas de A_{2AR} desempeñen un papel importante en la quimioterapia y la radioterapia. Mecánicamente, se ha propuesto que la administración concomitante de antagonistas de A_{2AR} durante la quimioterapia o la radioterapia conduce a la expansión de células T específicas de tumores y al mismo tiempo previene la inducción de células T reguladoras específicas de tumores. Además, se cree que la combinación de antagonistas de A_{2AR} con vacunas contra tumores proporciona al menos un efecto aditivo en vista de sus mecanismos de acción divergentes. Finalmente, los antagonistas de A_{2AR} pueden usarse más eficazmente en combinación con vacunas contra tumores y otros bloqueadores de puntos de control. A modo de ejemplo, bloquear la participación de PD-1 e inhibir el A_{2AR} podría mitigar la capacidad de los tumores para desactivar las células T efectoras específicas del tumor. (véase, por ejemplo, Fishman, P., et al. (2009) *Handb Exp Pharmacol* 193:399-441). Además, se ha descubierto que la señalización de adenosina a través del receptor A_{2AR} es un circuito de retroalimentación negativa prometedora, y los estudios preclínicos han confirmado que el bloqueo de la activación de A_{2AR} puede mejorar notablemente la inmunidad antitumoral. (Sitkovsky, MV, et al. (2014) *Cancer Immun Res* 2:598-605).

Receptor de adenosina 2B (A_{2BR})

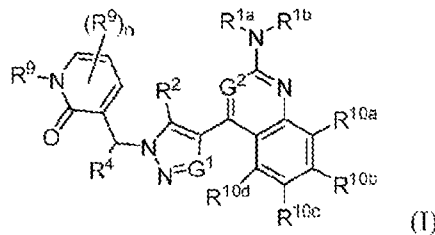
El A_{2BR} (también conocido como ADORA2B) es un GPCR que se encuentra en muchos tipos de células diferentes. Requiere concentraciones más altas de adenosina para su activación que otros subtipos de receptores de adenosina (por ejemplo A_{1R} , A_{2AR} y A_{3R}) (Fredholm BB, et al. (2001) *Biochem Pharmacol* 61:443-448). Estas condiciones se han observado, por ejemplo, en tumores en los que comúnmente se observa hipoxia. A diferencia de los otros subtipos de receptores de adenosina, el A_{2BR} puede desempeñar un papel importante en las condiciones fisiopatológicas

asociadas con la liberación masiva de adenosina. Por lo tanto, el bloqueo selectivo o la estimulación de este subtipo de receptor de adenosina puede no interferir con las numerosas funciones fisiológicas importantes de la adenosina mediadas por otros subtipos de receptores de adenosina. Sin embargo, la ruta que conduce a la inhibición mediada por A_{2B}R no se comprende completamente.

5 La angiogénesis representa un mecanismo fundamental para el crecimiento tumoral. El proceso de angiogénesis está altamente regulado por una variedad de factores angiogénicos y es desencadenado por la adenosina en circunstancias particulares asociadas con la hipoxia. El A_{2B}R se expresa en células endoteliales microvasculares humanas, donde juega un papel importante en la regulación de la expresión de factores angiogénicos tal como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En ciertos tipos de tumores, se ha observado que la hipoxia causa una sobrerregulación de los A_{2B}Rs, lo que sugiere que los A_{2B}R desempeñan un papel fundamental en la mediación de los efectos de la adenosina en la angiogénesis. Así, el bloqueo de los A_{2B}Rs pueden limitar el crecimiento del tumor al limitar el suministro de oxígeno a las células tumorales. Además, los experimentos que involucran la activación de la adenilato ciclasa indican que los A_{2B}Rs son el único subtipo de receptor de adenosina en ciertas células tumorales, lo que sugiere que los antagonistas de A_{2B}R pueden exhibir efectos en tipos de tumores particulares (véase, por ejemplo, Feoktistov, I. et al. (2003) *Circ Res* 92:485-492).

Los datos recientes complican la comprensión del papel preciso de los moduladores de A_{2B}R. Como se analizó anteriormente, los datos confirman que los A_{2B}Rs desempeñan un papel importante en la mediación de los efectos de la adenosina sobre el crecimiento y la progresión del tumor. De hecho, la inhibición de la angiogénesis y la inhibición de la fosforilación de ERK 1/2 representan los efectos más interesantes para un posible tratamiento anticancerígeno basado en A_{2B}R como diana. Sin embargo, aunque la inhibición de la angiogénesis requiere el uso de antagonistas de A_{2B}R, la inhibición de la señalización del crecimiento a través de otras rutas clínicamente relevantes (por ejemplo la ruta de la MAP quinasa) podría lograrse mediante el tratamiento con agonistas de A_{2B}R (véase, por ejemplo, Graham, S. et al. (2001) *Eur J Pharmaol* 420:19-26). Los resultados de experimentación adicional pueden indicar que tanto los agonistas como los antagonistas proporcionarán opciones útiles de tratamiento en combinación con otras medidas terapéuticas si se usan en diferentes etapas de la enfermedad y su tratamiento.

En un aspecto particular, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (I):



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,

G¹ es N o CR^{3a};

30 G² es N orCR^{3b};

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H o C₁₋₃ alquilo;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en

i) H

ii) C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁵,

35 iii) -X¹-O-C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁵,

iv) -C(O)-R⁶,

v) Y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁷, y

vi) -X¹-Y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁷; o

40 vii) R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁸, en el que el heterocicloalquilo tiene 0-2 vértices de anillo de heteroátomo adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;

cada Y es C₃₋₈ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;

R² y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁₋₃ alquilo;

- cada X¹ es C₁₋₆ alquileo;
- cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, C₃₋₈ cicloalquilo, fenilo, -O-fenilo, -C(O)OR^a y oxo;
- 5 cada R⁶ es C₁₋₈ alquilo o Y, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, -O-fenilo, fenilo, y -O-C₁₋₈ alquilo;
- cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, hidroxilo, -O-C₁₋₈ alquilo, oxo, y C(O)OR^a;
- cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, hidroxilo, y oxo; el subíndice n es 0, 1, 2 o 3;
- 10 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, -O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -C(O)OR^a, halógeno, ciano, -NR^bR^c, Y, -X¹-C₃₋₈ cicloalquilo, y -X²-Z, en el que X² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alquileo, -C₁₋₆ alquileo-O-, -C₁₋₄ alquileo-O-C₁₋₄ alquileo-, -C(O)-, y -S(O)₂-, Z es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en el que cada uno de dichos sustituyentes R⁹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹¹;
- 15 cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, Ci-s alquilo, halo, ciano, -O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -S(O)₂-C₁₋₆ alquilo, -C(O)NR^dR^e, y heteroarilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, en el que cada uno de dichos sustituyentes R^{10a-d} está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹², o dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} en los vértices del anillo adyacentes se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos;
- 20 cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halo, ciano, -NR^dR^e, -C(O)OR^a, fenilo, C₃₋₈ cicloalquilo, y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con -C(O)OR^a;
- cada R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxi, -C(O)OR^a; y
- 25 cada R^a es H o C₁₋₆ alquilo;
- cada R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₈ alquilo, -S(O)₂-C₁₋₆ alquilo, -C(O)OR^a, y -X¹-C(O)OR^a; y
- cada R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₈ alquilo, -S(O)₂-C₁₋₆ alquilo.
- 30 En algunas realizaciones, en el presente documento se divulgan métodos para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto (por ejemplo, un humano) que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor A_{2A}R/A_{2B}R descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se divulgan métodos para tratar o prevenir un cáncer en un sujeto administrando al sujeto al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento en una cantidad eficaz para revertir o detener la progresión de la inmunosupresión mediada por A_{2A}R. En algunas realizaciones, la inmunosupresión mediada por A_{2A}R está mediada por una célula presentadora de antígeno (APC).
- 35 Ejemplos de cánceres que pueden tratarse usando los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: cánceres de próstata, colorrectal, páncreas, cuello uterino, estómago, endometrio, cerebro, hígado, vejiga, ovario, testículo, cabeza, cuello, piel (incluidos melanoma y carcinoma basal), revestimiento mesotelial, glóbulos blancos (incluidos linfoma y leucemia), esófago, mama, músculo, tejido conectivo, pulmón (incluido el carcinoma de pulmón de células pequeñas y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas), glándula adrenal, tiroides, riñón o hueso; glioblastoma, mesotelioma, carcinoma de células renales, carcinoma gástrico, sarcoma, coriocarcinoma, carcinoma basocelular cutáneo y seminoma testicular. En algunas realizaciones de la presente invención, el cáncer es melanoma, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia, un tumor cerebral, linfoma, sarcoma, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y
- 40 cuello, cáncer de cuello uterino o sarcoma de Kaposi. Los cánceres que son candidatos para el tratamiento con los compuestos y composiciones de la presente invención se analizan con más detalle a continuación.
- 45 También se divulgan en el presente documento métodos para tratar a un sujeto que recibe un trasplante de médula ósea o un trasplante de células madre de sangre periférica mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de A_{2A}R/A_{2B}R suficiente para aumentar la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado al antígeno tumoral, retrasar el tiempo hasta la recaída de la neoplasia maligna postrasplante, aumentar el tiempo de supervivencia libre de recaídas postrasplante y/o aumentar la supervivencia postrasplante a largo plazo.
- 50 En ciertas realizaciones, en el presente documento se divulgan métodos para tratar o prevenir un trastorno infeccioso (por ejemplo, una infección viral) en un sujeto (por ejemplo, un humano) que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de A_{2A}R/A_{2B}R (por ejemplo, un novedoso inhibidor de la

presente invención). En algunas realizaciones, el trastorno infeccioso es una infección viral (por ejemplo, una infección viral crónica), una infección bacteriana, una infección fúngica o una infección parasitaria. En determinadas realizaciones, la infección viral es el virus de la inmunodeficiencia humana o el citomegalovirus.

5 Todavía en otras realizaciones, en el presente documento se divulgan métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección relacionada con el sistema inmunológico en un sujeto (por ejemplo, un humano), que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrito en el presente documento. A continuación se describen ejemplos de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con el sistema inmunitario.

10 Otras enfermedades, trastornos y afecciones que pueden tratarse o prevenirse, total o parcialmente, mediante la modulación de la actividad de $A_{2A}R/A_{2B}R$ son indicaciones candidatas para los compuestos inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ como se proporcionan en el presente documento.

15 También se proporciona en el presente documento el uso de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en combinación con uno o más agentes adicionales. El uno o más agentes adicionales pueden tener algo de actividad moduladora del receptor de adenosina A_{2A} y/o del receptor de $A_{2A} A_{2B}$; alternativamente, pueden funcionar a través de distintos mecanismos de acción. En algunas realizaciones, dichos agentes comprenden radiación (por ejemplo, radioterapia localizada o radioterapia corporal total) y/u otras modalidades de tratamiento de naturaleza no farmacológica. Cuando se utiliza la terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento y los agentes adicionales pueden estar en forma de una única composición o de múltiples composiciones, y las modalidades de tratamiento pueden administrarse de forma concurrente, secuencial o mediante algún otro régimen. A modo de ejemplo, la presente invención contempla un régimen de tratamiento en el que a una fase de radiación le sigue una fase quimioterapéutica. La terapia de combinación puede tener un efecto aditivo o sinérgico. Otros beneficios de la terapia de combinación se describen a continuación.

25 En realizaciones particulares, en el presente documento se divulgan métodos en los que inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en este documento se usan en combinación con inhibidores de puntos de control inmunológico. Se ha demostrado que el bloqueo de los puntos de control inmunológico, que da como resultado la amplificación de las respuestas de las células T específicas de antígeno, es un enfoque prometedor en la terapia contra el cáncer humano. Ejemplos de puntos de control inmunológico (ligandos y receptores), algunos de los cuales están sobre regulados selectivamente en diversos tipos de células tumorales, que son candidatos para el bloqueo incluyen PD1 (proteína 1 de muerte celular programada); PDL1 (ligando de PD1); BTLA (atenuador de linfocitos B y T); CTLA4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos); TIM3 (proteína 3 de membrana de células T); LAG3 (gen 3 de activación de linfocitos); TIGIT (inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM); y receptores inhibidores asesinos. Los inhibidores de puntos de control inmunológico y la terapia de combinación con los mismos se analizan en detalle en otra parte del presente documento.

35 En otras realizaciones, en el presente documento se divulgan métodos para tratar el cáncer en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y al menos un agente quimioterapéutico, tales agentes incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, ciclofosfamida, isofamida, mecloretamina, melfalán y mostaza de uracilo; aziridinas tales como tiotepa; ésteres de metanosulfonato tales como busulfán); análogos de nucleósidos (por ejemplo gemcitabina); nitroso ureas tales como carmustina, lomustina y estreptozocina; inhibidores de la topoisomerasa 1 (por ejemplo irinotecán); complejos de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; alquilantes biorreductores tales como mitomicina, procarbazona, dacarbazina y altretamina; terapias basadas en antraciclina (por ejemplo doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina); agentes de rotura de cadenas de ADN (por ejemplo bleomicina); inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo amsacrina, dactinomicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona, doxorubicina, etopósido y tenipósido); agentes de unión a surcos menores del ADN (por ejemplo plicamidina); antimetabolitos (por ejemplo antagonistas de folato tales como metotrexato, trimetrexato y pemetrexed; antagonistas de pirimidina tales como fluorouracilo, fluorodesoxiuridina, CB3717, azacitidina, citarabina y floxuridina; antagonistas de purina tales como mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, pentostatina; asparinasas; e inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como hidroxiaurea); agentes interactivos con tubulina (por ejemplo, vincristina, estramustina, vinblastina, docetaxol, derivados de epotilona y paclitaxel); agentes hormonales (por ejemplo, estrógenos; estrógenos conjugados; etinilestradiol, dietilestilbesterol; clotrianiseno; idenestrol; progestinas tales como caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona y megestrol; y andrógenos tales como testosterona, propionato de testosterona, fluoximesterona y metiltestosterona); corticosteroides adrenales (por ejemplo prednisona, dexametasona, metilprednisolona y prednisolona); agentes liberadores de hormona leutinizante o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo acetato de leuprolida y acetato de goserelina); y antígenos antihormonales (por ejemplo tamoxifeno, agentes antiandrógenos tales como flutamida; y agentes antiadrenales tales como mitotano y aminoglutetimida). La presente invención también contempla el uso de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ en combinación con otros agentes conocidos en la técnica (por ejemplo, trióxido de arsénico) y otros agentes quimioterapéuticos desarrollados en el futuro.

En algunas realizaciones, en el presente documento se divulgan métodos para tratar el cáncer en los que una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrito en el presente documento se administra en combinación con al menos un agente quimioterapéutico, lo que da como resultado una tasa de supervivencia del cáncer mayor que la tasa de supervivencia del cáncer observada al administrar cualquiera de ellos solo. En realizaciones adicionales referidas a métodos para tratar el cáncer, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrito en el presente documento en combinación con al menos un agente quimioterapéutico da como resultado una reducción del tamaño del tumor o una desaceleración del crecimiento del tumor mayor que la reducción del tamaño del tumor o el crecimiento del tumor observado mediante la administración de un agente solo.

En realizaciones adicionales, en el presente documento se divulgan métodos para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrito en el presente documento y al menos un inhibidor de la transducción de señales (STI). En una realización particular, al menos un STI se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la quinasa bcr/abl, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), inhibidores del receptor her-2/neu e inhibidores de las farnesil transferasa (FTSI). Otros candidatos a agentes de STI se establecen en otras partes del presente documento.

También se divulgan en el presente documento métodos para aumentar el rechazo de células tumorales en un sujeto que comprenden administrar un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ junto con al menos un agente quimioterapéutico y/o radioterapia, en donde el rechazo resultante de células tumorales es mayor que el obtenido mediante la administración del inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$, el agente quimioterapéutico o la radioterapia sola.

También se divulgan en el presente documento métodos para tratar el cáncer en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y al menos un inmunomodulador distinto de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$. En realizaciones particulares, el al menos un inmunomodulador se selecciona del grupo que consiste en CD40L, B7, B7RP1, anti-CD40, anti-CD38, anti-ICOS, ligando 4-1BB, vacuna contra el cáncer de células dendríticas, IL2, IL12, ELC/CCI19, SLC/CCI21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFN- α -13, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13, anti-IL-10 e indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1). Otros agentes inmunomoduladores candidatos se exponen en otros lugares del presente documento.

También se divulgan en el presente documento métodos para tratar o prevenir un trastorno infeccioso (por ejemplo, una infección viral) en un sujeto (por ejemplo, un humano) que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrito en el presente documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios agentes antiinfecciosos.

En algunas realizaciones de la presente invención, el agente terapéutico adicional es una citoquina, que incluye, por ejemplo, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) o el ligando flt3. También se divulgan en el presente documento métodos para tratar o prevenir una infección viral (por ejemplo, una infección viral crónica) que incluye, pero no se limita a, virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus varicela zoster, virus coxsackie y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El uso de los compuestos descritos en el presente documento para tratar la infección (ya sea solos o como componente de una terapia de combinación) se analiza más adelante.

En realizaciones adicionales, el tratamiento de un trastorno infeccioso se efectúa mediante la coadministración de una vacuna en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención. En algunas realizaciones, la vacuna es una vacuna antiviral, que incluye, por ejemplo, una vacuna anti-VIH. En otras realizaciones, la vacuna es eficaz contra la tuberculosis o la malaria. En todavía otras realizaciones, la vacuna es una vacuna contra tumores (por ejemplo, una vacuna eficaz contra el melanoma); la vacuna tumoral puede comprender células tumorales genéticamente modificadas o una línea celular genéticamente modificada, que incluye células tumorales genéticamente modificadas o una línea celular genéticamente modificada que ha sido transfectada para expresar el factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). En realizaciones particulares, la vacuna incluye uno o más péptidos inmunogénicos y/o células dendríticas.

En algunas realizaciones, también se divulgan en el presente documento métodos para uso de los compuestos descritos en el presente documento en combinación con uno o más agentes antimicrobianos.

En ciertas realizaciones destinadas al tratamiento de una infección mediante la administración de un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y al menos un agente terapéutico adicional, un síntoma de infección observado después de administrar tanto el inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y el agente terapéutico adicional mejoran con respecto al mismo síntoma de infección observado después de administrar cualquiera de ellos solo. En algunas realizaciones, el síntoma de infección observado puede ser una reducción de la carga viral, un aumento en el recuento de células T CD4⁺, disminución de infecciones oportunistas, aumento del tiempo de supervivencia, erradicación de infecciones crónicas o una combinación de ellas.

Breve descripción de los dibujos

NO APLICA

Descripción detallada de la invención

Antes de describir más detalladamente la presente invención, debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones particulares establecidas en el presente documento, y también debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares únicamente, y no pretende ser limitante.

Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor interviniente, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor declarado o interviniente en ese rango indicado, está abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos rangos más pequeños pueden incluirse independientemente en los rangos más pequeños, y también están abarcados dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el rango indicado. Cuando el rango indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen en la invención rangos que excluyen uno o ambos de los límites incluidos. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Tal como se utilizan en este documento, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cabe señalar además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base previa para el uso de terminología exclusiva como "solamente", "únicamente" y similares en relación con la enumeración de elementos de reivindicación, o el uso de una limitación "negativa".

Las publicaciones aquí analizadas se proporcionan solamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que pueden necesitar ser confirmadas de forma independiente.

General

Se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, compuestos y composiciones para la inhibición del receptor de adenosina A_{2A} (A_{2AR}) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}), y composiciones farmacéuticas que los comprenden. También se divulgan en el presente documento, por ejemplo, métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma del mismo, mediados por la inhibición del receptor de adenosina A_{2A} (A_{2AR}) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}).

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos tienen el significado que se establece a continuación. Otros términos se definen en otras partes de la memoria descriptiva.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, Ci-s significa de uno a ocho carbonos). El alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{1-7} , C_{1-8} , C_{1-9} , C_{1-10} , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_{4-5} , C_{4-6} y C_{5-6} . Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

El término "alquilenos" se refiere a un radical alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado y que une al menos otros dos grupos, es decir, un radical hidrocarburo divalente. Las dos fracciones unidas al alquilenos pueden estar unidas al mismo átomo o a diferentes átomos del grupo alquilenos. Por ejemplo, un alquilenos de cadena lineal puede ser el radical bivalente de $-(CH_2)_n-$, donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Los grupos alquilenos representativos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, pentileno y hexileno. Grupos alquilenos, a menudo denominados como grupos X^1 o X^2 en la presente solicitud pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando un grupo que comprende X^1 o X^2 está opcionalmente sustituido, se entiende que las sustituciones opcionales pueden estar en la porción alquilenos de la fracción.

El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, C_{3-6} cicloalquilo) y estar completamente saturado o no tener más de un doble enlace entre los vértices del anillo. "Cicloalquilo" también pretende referirse a anillos de hidrocarburos bicíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. En algunas realizaciones, los compuestos de cicloalquilo de la presente divulgación son fracciones cicloalquilo C_{3-6} monocíclicas.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo cicloalquilo que tiene el número indicado de vértices (o miembros) del anillo y que tiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que reemplazan de uno a cinco de los vértices de carbono, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El cicloheteroalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico. Ejemplos no limitantes de grupos cicloheteroalquilo incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano,

morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina y similares. Un grupo cicloheteroalquilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono del anillo o un heteroátomo.

5 Tal como se utiliza aquí, una línea ondulada, " \sim ", que cruza un enlace simple, doble o triple en cualquier estructura química representada en este documento, representa el punto de unión del enlace simple, doble o triple al resto de la molécula. Además, un enlace que se extiende hasta el centro de un anillo (por ejemplo, un anillo de fenilo) pretende indicar una unión en cualquiera de los vértices del anillo disponibles. Un experto en la técnica entenderá que los múltiples sustituyentes que se muestran unidos a un anillo ocuparán los vértices del anillo que proporcionan compuestos estables y que, por lo demás, son estéricamente compatibles. Para un componente divalente, una representación debe incluir cualquier orientación (hacia adelante o hacia atrás). Por ejemplo, el grupo "-C(O)NH-" debe incluir un enlace en cualquier orientación: -C(O)NH- o NHC(O)-, y de manera similar, "-O-CH₂CH₂-" pretende incluir tanto -O-CH₂CH₂- como -CH₂CH₂-O-.

15 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se pretende que términos tales como "haloalquilo" incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "C₁₋₄haloalquilo" incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser un anillo único o anillos múltiples (hasta tres anillos) que están fusionados o unidos covalentemente. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

20 El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para un anillo heteroarilo se pueden seleccionar del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

30 Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, estarán opcionalmente sustituidos. A continuación se proporcionan sustituyentes seleccionados para cada tipo de radical.

Los sustituyentes opcionales para los radicales alquilo (incluidos aquellos grupos a los que a menudo se hace referencia como alquileno, alquenilo y alquinilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados entre:

35 halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R"', -NR'C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -CN (ciano), -NO₂, arilo, ariloxi, oxo, cicloalquilo y heterocicloalquilo en un número que varía de cero a (2 m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R" y R"' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, C₁₋₈ alquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos C₁₋₈ alcoxi o C₁₋₈ tioalcoxi, o grupos aril-C₁₋₄ alquilo no sustituidos. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

45 Los sustituyentes opcionales para los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser una variedad de grupos seleccionados entre: alquilo opcionalmente sustituido con C(O)OR', halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R"', -NR'C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -CN (ciano), -NO₂, arilo, ariloxi y oxo. R', R" y R"' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, C₁₋₈ alquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos C₁₋₈ alcoxi o C_{i-s} tioalcoxi, o grupos aril-C₁₋₄ alquilo no sustituidos.

50 De manera similar, los sustituyentes opcionales para los grupos arilo y heteroarilo varían y generalmente se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'C(O)₂R', -NR'C(O)NR'R"', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -N₃, perfluoro(C₁₋₄)alcoxi, y perfluoro(C₁₋₄)alquilo, en un número que va desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R', R" y R"' se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₈ alquenilo y C₂₋₈ alquinilo. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los arilo anteriores. sustituyentes unidos a un átomo del anillo mediante una unión de alquileno de 1-6 átomos de carbono.

55 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)₄-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace

sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de fórmula $-A-(CR^fR^g)_r-B-$, en la que A y B son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ o un enlace sencillo, r es un número entero de 1 a 3, y R^f y R^g son cada uno independientemente H de halógeno. Opcionalmente, uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede sustituirse por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'$. El sustituyente R' en $-NR'$ y $-S(O)_2NR'$ se selecciona entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo no sustituido.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, yodhídrico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que queden incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden estar presentes, en condiciones particulares, como polimorfos. El polimorfismo se refiere a la capacidad de un material sólido de existir en más de una forma o fase de estructura cristalina, donde las moléculas en la red cristalina tienen diferentes disposiciones o conformaciones. Si tales tipos de diferencias existen debido al empaquetamiento, se lo denomina "polimorfismo de empaquetamiento", y si existen debido a diferencias en la conformación, se lo denomina "polimorfismo conformacional". Diferentes polimorfos del mismo compuesto a menudo muestran diferentes propiedades físicas, incluidas propiedades de empaquetamiento, propiedades espectroscópicas, propiedades termodinámicas, solubilidad y punto de fusión; propiedades cinéticas como la tasa de disolución y estabilidad; y propiedades mecánicas como dureza y resistencia a la tracción. Los polimorfos se pueden clasificar en dos tipos según su estabilidad con respecto a diferentes rangos de temperatura y presión. En un sistema monotrópico, sólo un polimorfo (es decir, monótopo) es estable y exhibe un menor contenido de energía libre y solubilidad a todas las temperaturas y presiones por debajo del punto de fusión. En un sistema enantiotrópico, un polimorfo es estable a una determinada temperatura y presión, mientras que el otro polimorfo es estable a diversas temperaturas y presiones.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se muestra una representación estereoquímica, se pretende hacer referencia al compuesto en el que uno de los isómeros está presente y sustancialmente libre del otro isómero. 'Sustancialmente libre de otro isómero' indica al menos una relación de 80/20 de los dos isómeros, más preferiblemente 90/10 o 95/5 o más. En algunas realizaciones, uno de los isómeros estará presente en una cantidad de al menos el 99%.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo pueden definirse como aquellas que van desde la cantidad que se encuentra en la naturaleza hasta una cantidad que consiste en el 100% del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radiactivos, tales como el deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Tales variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en otra parte de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar utilidad adicional, incluyendo, pero no limitados a, como reactivos de diagnóstico y/o formación de imágenes, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a una mayor seguridad, tolerabilidad o eficacia durante el tratamiento. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los términos "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente para referirse a un humano o un animal no humano (por ejemplo, un mamífero).

20 Los términos "administración", "administrar" y similares, tal como se aplican a, por ejemplo, un sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico, se refieren al contacto de, por ejemplo, un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$, una composición farmacéutica que comprende el mismo, o un agente de diagnóstico para el sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. En el contexto de una célula, la administración incluye el contacto (por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*) de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, donde el fluido está en contacto con la célula.

25 Los términos "trato", "tratar", "tratamiento" y similares se refieren a un curso de acción (tal como administrar un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ o una composición farmacéutica que lo comprende) iniciado después de que se haya diagnosticado, observado y similar, una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma del mismo, para eliminar, reducir, suprimir, mitigar o mejorar, ya sea temporal o permanentemente, al menos una de las causas subyacentes de una enfermedad, trastorno o afección que aflige a un sujeto, o al menos uno de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección que aflige a un sujeto. Por lo tanto, el tratamiento incluye inhibir (por ejemplo, detener el desarrollo o el desarrollo adicional de la enfermedad, trastorno o afección o síntomas clínicos asociados con el mismo) una enfermedad activa.

El término "en necesidad de tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un juicio realizado por un médico u otro cuidador de que un sujeto requiere o se beneficiará del tratamiento. Este juicio se basa en una variedad de factores que están en el ámbito de la experiencia del médico o cuidador.

35 Los términos "previene", "prevenir", "prevención" y similares se refieren a un curso de acción (tal como administrar un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ o una composición farmacéutica que lo comprende) iniciado de una manera (por ejemplo, antes de la aparición de una enfermedad, trastorno, afección o síntoma del mismo) para prevenir, suprimir, inhibir o reducir, ya sea temporal o permanentemente, el riesgo de un sujeto de desarrollar una enfermedad, trastorno, afección o similar (según lo determinado, por ejemplo, por la ausencia de síntomas clínicos) o retrasar la aparición de los mismos, generalmente en el contexto de un sujeto predispuesto a tener una enfermedad, trastorno o afección particular. En ciertos casos, los términos también se refieren a retardar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección o inhibir la progresión de la misma a un estado dañino o no deseado.

45 El término "en necesidad de prevención", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un juicio realizado por un médico u otro cuidador de que un sujeto requiere o se beneficiará de atención preventiva. Este juicio se basa en una variedad de factores que están dentro del ámbito de la experiencia de un médico o cuidador.

50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la administración de un agente a un sujeto, ya sea solo o como parte de una composición farmacéutica y ya sea en una dosis única o como parte de una serie de dosis, en una cantidad capaz de tener cualquier efecto detectable, positivo sobre cualquier síntoma, aspecto o característica de una enfermedad, trastorno o afección cuando se administra al sujeto. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse midiendo los efectos fisiológicos relevantes y puede ajustarse en relación con el régimen de dosificación y el análisis de diagnóstico del estado del sujeto, y similares. A modo de ejemplo, la medición del nivel sérico de un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ (o, por ejemplo, un metabolito del mismo) en un momento particular después de la administración puede ser indicativo de si se ha utilizado una cantidad terapéuticamente eficaz.

55 La expresión "en una cantidad suficiente para efectuar un cambio" significa que hay una diferencia detectable entre un nivel de un indicador medido antes (por ejemplo, un nivel de línea base) y después de la administración de una terapia particular. Los indicadores incluyen cualquier parámetro objetivo (por ejemplo, concentración sérica) o parámetro subjetivo (por ejemplo, la sensación de bienestar de un sujeto).

El término "moléculas pequeñas" se refiere a compuestos químicos que tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 10 kDa, inferior a aproximadamente 2 kDa o inferior a aproximadamente 1 kDa. Las moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas, moléculas orgánicas que contienen un componente inorgánico, moléculas que comprenden un átomo radiactivo y moléculas sintéticas. Terapéuticamente, una molécula pequeña puede ser más permeable a las células, menos susceptible a la degradación y menos probable que provoque una respuesta inmune que las moléculas grandes.

Los términos "inhibidores" y "antagonistas", o "activadores" y "agonistas" se refieren a moléculas inhibitoras o activadoras, respectivamente, por ejemplo, para la activación de, por ejemplo, un ligando, receptor, cofactor, gen, célula, tejido, u órgano. Los inhibidores son moléculas que disminuyen, bloquean, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o subregulan, por ejemplo, un gen, proteína, ligando, receptor o célula. Los activadores son moléculas que aumentan, activan, facilitan, mejoran la activación, sensibilizan o sobrerregulan, por ejemplo, un gen, proteína, ligando, receptor o célula. Un inhibidor también puede definirse como una molécula que reduce, bloquea o inactiva una actividad constitutiva. Un "agonista" es una molécula que interactúa con un objetivo para provocar o promover un aumento en la activación del objetivo. Un "antagonista" es una molécula que se opone a las acciones de un agonista. Un antagonista previene, reduce, inhibe o neutraliza la actividad de un agonista, y un antagonista también puede prevenir, inhibir o reducir la actividad constitutiva de un objetivo, por ejemplo, un receptor objetivo, incluso cuando no hay un agonista identificado.

Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de una molécula (por ejemplo, un activador o un inhibidor) para aumentar o disminuir la función o actividad de $A_{2A}R/A_{2B}R$, ya sea directa o indirectamente. Un modulador puede actuar solo o puede utilizar un cofactor, por ejemplo, una proteína, un ión metálico o una molécula pequeña. Ejemplos de moduladores incluyen compuestos de moléculas pequeñas y otras moléculas bioorgánicas. Numerosas bibliotecas de compuestos de moléculas pequeñas (por ejemplo, bibliotecas combinatorias) están disponibles comercialmente y pueden servir como punto de partida para identificar un modulador. El experto en la técnica es capaz de desarrollar uno o más ensayos (por ejemplo, ensayos bioquímicos o basados en células) en los que dichas bibliotecas de compuestos se pueden seleccionar para identificar uno o más compuestos que tienen las propiedades deseadas; posteriormente, el químico médico experto es capaz de optimizar uno o más compuestos, por ejemplo, sintetizando y evaluando análogos y derivados de los mismos. También se pueden utilizar estudios de modelado sintético y/o molecular en la identificación de un Activador.

La "actividad" de una molécula puede describir o hacer referencia a la unión de la molécula a un ligando o a un receptor; a la actividad catalítica; a la capacidad de estimular la expresión genética o la señalización, diferenciación o maduración celular; a la actividad antigénica; a la modulación de actividades de otras moléculas; y similares. El término "actividad proliferativa" abarca una actividad que promueve, que es necesaria o que está asociada específicamente con, por ejemplo, la división celular normal, así como cáncer, tumores, displasia, transformación celular, metástasis y angiogénesis.

Como se usa en el presente documento, "comparable", "actividad comparable", "actividad comparable con", "efecto comparable", "efecto comparable con" y similares son términos relativos que pueden verse cuantitativa y/o cualitativamente. El significado de los términos depende frecuentemente del contexto en el que se utilizan. A modo de ejemplo, se puede considerar que dos agentes que activan un receptor tienen un efecto comparable desde una perspectiva cualitativa, pero se puede considerar que los dos agentes carecen de un efecto comparable desde una perspectiva cuantitativa si un agente sólo es capaz de lograr 20% de la actividad del otro agente según se determina en un ensayo aceptado en la técnica (por ejemplo, un ensayo de dosis-respuesta) o en un modelo animal aceptado en la técnica. Al comparar un resultado con otro (por ejemplo, un resultado con un estándar de referencia), "comparable" frecuentemente (aunque no siempre) significa que un resultado se desvía de un estándar de referencia en menos del 35%, en menos del 30%, en menos del 25%, menos del 20%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 7%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos de 2%, o menos del 1%. En realizaciones particulares, un resultado es comparable a un estándar de referencia si se desvía en menos del 15%, menos del 10% o menos del 5% del estándar de referencia. A modo de ejemplo, pero sin limitación, la actividad o efecto puede referirse a eficacia, estabilidad, solubilidad o inmunogenicidad.

"Sustancialmente puro" indica que un componente constituye más de aproximadamente el 50% del contenido total de la composición y típicamente más de aproximadamente el 60% del contenido total de polipéptido. Más típicamente, "sustancialmente puro" se refiere a composiciones en las que al menos el 75%, al menos el 85%, al menos el 90% o más de la composición total es el componente de interés. En algunos casos, el polipéptido constituirá más de aproximadamente el 90%, o más de aproximadamente el 95% del contenido total de la composición.

Los términos "se une específicamente" o "se une selectivamente", cuando se refieren a un ligando/receptor, anticuerpo/antígeno u otro par de unión, indican una reacción de unión que es determinante de la presencia de la proteína en una población heterogénea de proteínas y otros biológicos. Por lo tanto, bajo condiciones designadas, un ligando específico se une a un receptor particular y no se une en una cantidad significativa a otras proteínas presentes en la muestra. El anticuerpo, o la composición de unión derivada del sitio de unión al antígeno de un anticuerpo, del método contemplado se une a su antígeno, o una variante o muteína del mismo, con una afinidad que es al menos dos veces mayor, al menos diez veces mayor, al menos 20 veces mayor, o al menos 100 veces mayor que la afinidad con cualquier otro anticuerpo o composición de unión derivada del mismo. En una realización particular, el anticuerpo

tendrá una afinidad mayor que aproximadamente 10^9 litros/mol, según lo determinado, por ejemplo, por análisis de Scatchard (Munsen, et al. 1980 *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

El término "respuesta", por ejemplo, de una célula, tejido, órgano u organismo, abarca un cambio en el comportamiento bioquímico o fisiológico, por ejemplo, concentración, densidad, adhesión o migración dentro de un compartimento biológico, tasa de expresión genética o estado de diferenciación, donde el cambio se correlaciona con la activación, estimulación o tratamiento, o con mecanismos internos tales como la programación genética. En ciertos contextos, los términos "activación", "estimulación" y similares se refieren a la activación celular regulada por mecanismos internos, así como por factores externos o ambientales; mientras que los términos "inhibición", "subregulación" y similares se refieren a efectos opuestos.

10 Receptor de adenosina A_{2A} y receptor de adenosina A_{2B} e inhibición de los mismos

Como se estableció anteriormente, aunque para practicar la invención no se requiere una comprensión precisa del mecanismo de acción subyacente mediante el cual los compuestos de la presente invención efectúan su actividad, se cree que los compuestos (o un subconjunto de los mismos) inhiben el receptor de adenosina A_{2A} (A_{2AR}) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}). Alternativamente, los compuestos (o un subconjunto de los mismos) pueden inhibir la función adenilil ciclasa. Los compuestos (o un subconjunto de los mismos) también pueden tener actividad inhibidora en el receptor de A_{2A} (A_{2AR}), el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}) así como adenilil ciclasa. Aunque los compuestos de la invención generalmente se denominan en este documento como inhibidores del receptor de adenosina A_{2A} (A_{2AR}) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}), se entenderá que el término "inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ " abarcan compuestos que actúan individualmente a través de la inhibición de $A_{2A}R$, A_{2BR} o adenilil ciclasa, y/o compuestos que actúan a través de la inhibición de $A_{2A}R$, A_{2BR} , y adenilil ciclasa.

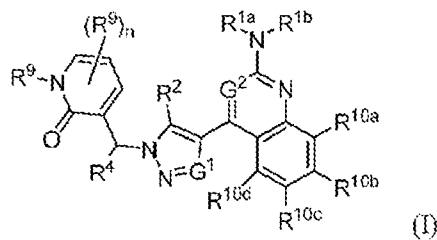
Identificación de los inhibidores del receptor de adenosina A_{2A} y receptor de adenosina A_{2B} que poseen características deseables

La presente invención se dirige, en parte, a la identificación de inhibidores del receptor de adenosina A_{2A} y/o el receptor de adenosina A_{2B} con al menos una propiedad o característica que es de relevancia terapéutica. Los inhibidores candidatos se pueden identificar usando, por ejemplo, un ensayo o modelo aceptado en la técnica, cuyos ejemplos se describen en el presente documento.

Después de la identificación, los inhibidores candidatos se pueden evaluar más a fondo mediante el uso de técnicas que proporcionen datos sobre las características de los inhibidores (por ejemplo parámetros farmacocinéticos, medios para determinar la solubilidad o la estabilidad). Las comparaciones de los inhibidores candidatos con un estándar de referencia (que puede ser el "mejor de su clase" de los inhibidores actuales) son indicativas de la viabilidad potencial de dichos candidatos.

Compuestos de la invención

En un aspecto particular, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (I):



35 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,

G^1 es N o CR^{3a} ;

G^2 es N o CR^{3b} ;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H o C_{1-3} alquilo;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en

40 i) H

ii) C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^5 ,

iii) $-X^1-O-C_{1-8}$ alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^5 ,

iv) $-C(O)-R^6$,

v) Y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁷, y

vi) -X¹-Y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁷; o

vii) R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁸, en el que el heterocicloalquilo tiene 0-2 vértices de anillo de heteroátomo adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;

cada Y es C₃₋₈ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;

R² y R⁴ son cada uno independientemente H o C₁₋₃ alquilo;

cada X¹ es C₁₋₆ alquileno;

10 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, C₃₋₈ cicloalquilo, fenilo, -O-fenilo, -C(O)OR^a y oxo;

cada R⁶ es C₁₋₈ alquilo o Y, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, -O-fenilo, fenilo, y -O-C₁₋₈ alquilo;

15 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, hidroxilo, -O-C₁₋₈ alquilo, oxo, y C(O)OR^a;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, hidroxilo, y oxo; el subíndice n es 0, 1, 2 o 3;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, -O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -C(O)OR^a, halógeno, ciano, -NR^bR^c, Y, -X¹-C₃₋₈ cicloalquilo, y -X²-Z, en el que X² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alquileno, -C₁₋₆ alquileno-O-, -C₁₋₄ alquileno-O-C₁₋₄ alquileno-, -C(O)-, y -S(O)₂-, Z es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en el que cada uno de dichos sustituyentes R⁹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹¹;

25 cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, halo, ciano, -O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -S(O)₂-C₁₋₆ alquilo, -C(O)NR^dR^e, y heteroarilo de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, en el que cada uno de said R^{10a-d} substituents está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹², o two of R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} en los vértices del anillo adyacentes se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos;

30 cada R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halo, ciano, -NR^dR^e, -C(O)OR^a, fenilo, C₃₋₈ cicloalquilo, y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con C(O)OR^a;

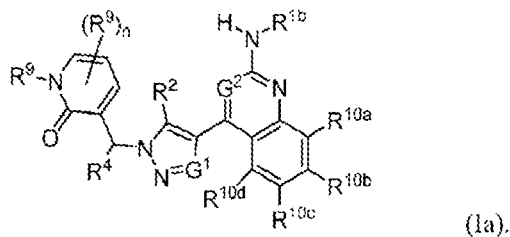
cada R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxi, -C(O)OR^a; y

cada R^a es H o C₁₋₆ alquilo;

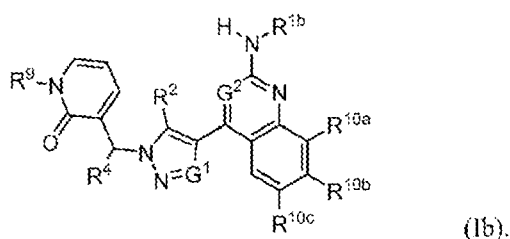
35 cada R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₈ alquilo, -S(O)₂-C₁₋₆ alquilo, -C(O)OR^a, y -X¹-C(O)OR^a; y

cada R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C₁₋₈ alquilo, -S(O)₂-C₁₋₆ alquilo.

En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (Ia)

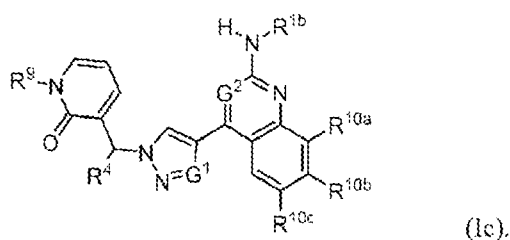


En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la fórmula (Ib)



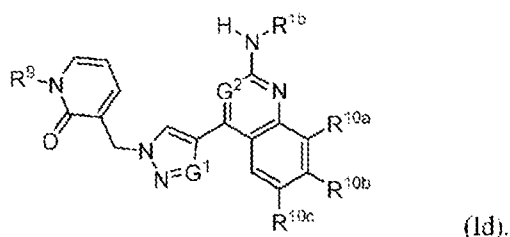
En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula (I), (1a), y (1b) se proporcionan en donde al menos un R¹⁰ es metoxi.

En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la fórmula (1c)



5

En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la fórmula (1d)



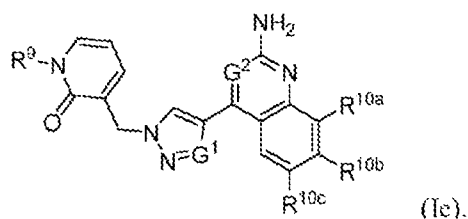
10

En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula (1), (1a), (1b), (1c), y (1d) se proporcionan en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, -O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, en el que cada uno de dichos sustituyentes R⁹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹¹.

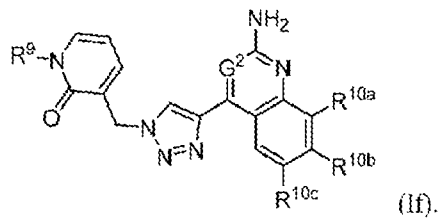
15

En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula (I), (1a), (1b), (1c), y (1d) se proporcionan en donde cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -C(O)OR^a, -NR^bR^c, Y, -X¹-C₃₋₈ cicloalquilo, y -X²-Z, en el que X² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilenilo, -C₁₋₆ alquilenilo-O-, -C(O)-, y -S(O)₂-, Z es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en el que cada uno de dichos sustituyentes R⁹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹¹.

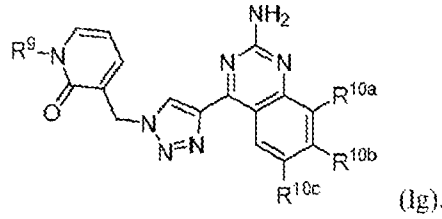
En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (1e)



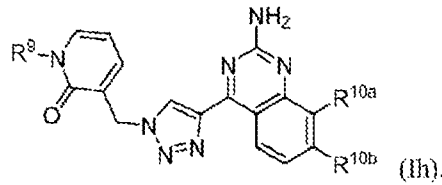
En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (1f)



En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (lg)

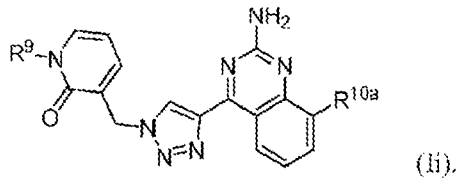


En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (lh)

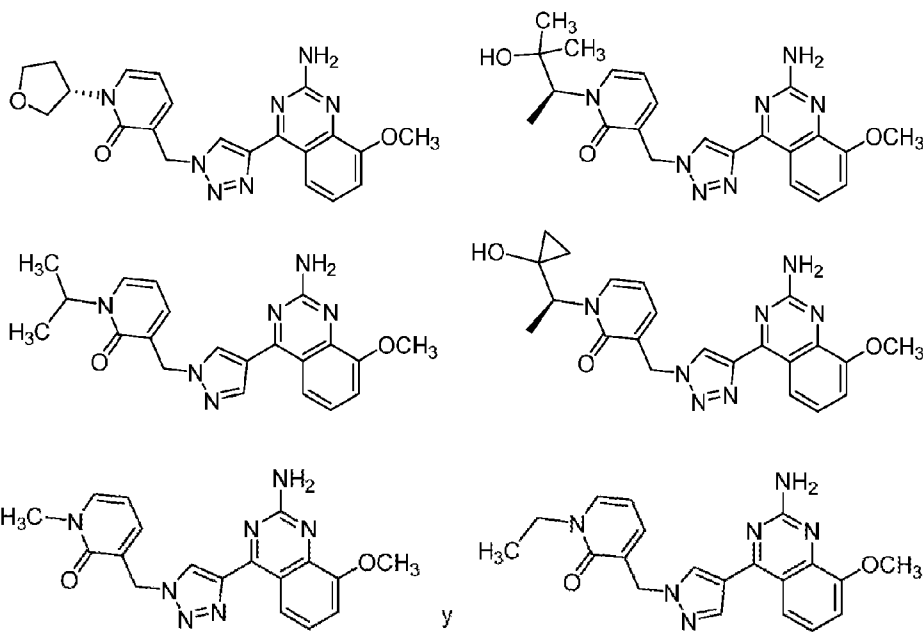


5

En algunas realizaciones seleccionadas, el compuesto de Fórmula (I) está representado por la Fórmula (li)



En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos proporcionados en el presente documento se seleccionan del grupo que consiste en:



10

En algunas realizaciones seleccionadas, se proporciona cualquier compuesto de la Tabla 1.

Métodos de síntesis

En general, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar mediante métodos convencionales como se describe en los ejemplos siguientes.

Profármacos y otros medios de administración de fármacos y/o extensión de la vida media

- 5 En algunos aspectos de la presente invención, los compuestos descritos en el presente documento se administran en forma de profármaco.

Para efectuar la extensión de la actividad terapéutica, se pueden diseñar moléculas de fármacos para utilizar portadores para su administración. Dichos portadores se usan bien sea de una forma no covalente, con la fracción farmacológica formulada fisicoquímicamente en una mezcla de disolvente-portador, o mediante unión covalente permanente de un reactivo portador a uno de los grupos funcionales de la fracción farmacológica (véase en general WO 20150202317).

Se prefieren varios enfoques no covalentes. A modo de ejemplo, pero sin limitación, en determinadas realizaciones se emplean formulaciones de depósito que comprenden encapsulación de fármaco no covalente en portadores poliméricos. En tales formulaciones, la molécula del fármaco se combina con el material portador y se procesa de manera que la molécula del fármaco se distribuya dentro del portador en volumen. Ejemplos incluyen agregados de polímero-fármaco de micropartículas (por ejemplo Microesferas Degradex® (Phosphorex, Inc.)), que se administran como una suspensión inyectable; agregados de moléculas de polímero-fármaco formulados como geles (por ejemplo Lupron Depot® (AbbVie Inc.)), que se administran como una única inyección en bolo; y formulaciones liposomales (por ejemplo DepoCyt® (Pacira Pharmaceuticals)), donde el portador puede ser una entidad polimérica o no polimérica capaz de solubilizar el fármaco. En estas formulaciones, la liberación de la molécula del fármaco puede ocurrir cuando el portador se hincha o se deteriora físicamente. En otros casos, la degradación química permite la difusión del fármaco al entorno biológico; dichos procesos de degradación química pueden ser autohidrolíticos o catalizados por enzimas. Entre otras limitaciones, la encapsulación de fármacos no covalentes requiere la prevención de la liberación incontrolada del fármaco, y la dependencia del mecanismo de liberación del fármaco tras la biodegradación puede causar variabilidad entre pacientes.

En realizaciones particulares, las moléculas de fármaco, incluidas tanto moléculas pequeñas como moléculas grandes, se conjugan con un portador a través de enlaces covalentes permanentes. Ciertos productos terapéuticos de molécula pequeña que exhiben baja solubilidad en fluidos acuosos pueden solubilizarse mediante conjugación con polímeros hidrófilos, ejemplos de los cuales se describen en otra parte del presente documento. En el caso de las proteínas de moléculas grandes, la prolongación de la vida media se puede lograr, por ejemplo, mediante modificación covalente permanente con una fracción de palmitoilo y mediante modificación covalente permanente con otra proteína que tenga por sí misma una vida media prolongada (por ejemplo Albuferon®). En general, las moléculas de fármaco muestran una actividad biológica disminuida cuando un portador se conjuga covalentemente con el fármaco.

En ciertos casos, las limitaciones asociadas con moléculas de fármaco que comprenden mezclas de polímeros no covalentes o con unión covalente permanente pueden abordarse con éxito empleando un enfoque de profármaco para la conjugación química del fármaco con el portador polimérico. En este contexto, los agentes terapéuticos que son inactivos o menos activos que la fracción de fármaco en sí se transforman, de forma predecible, en entidades moleculares activas. La actividad biológica reducida del profármaco en comparación con el fármaco liberado es ventajosa si se desea una liberación lenta o controlada del fármaco. En tales casos, la liberación del fármaco se produce con el tiempo, reduciendo así la necesidad de una administración repetida y frecuente del fármaco. Un enfoque de profármaco también puede ser ventajoso cuando la fracción del fármaco en sí no se absorbe o tiene una absorción inferior a la óptima en el tracto gastrointestinal; en estos casos, el profármaco facilita la absorción de la fracción del fármaco y luego se escinde en algún momento posterior (por ejemplo a través del metabolismo de primer paso). La molécula de fármaco biológicamente activa normalmente está unida al a fracción de portador polimérico mediante un enlace temporal formado entre la fracción portadora y un grupo hidroxilo, amino o carboxi de la molécula del fármaco.

Los enfoques descritos anteriormente están asociados con varias limitaciones. La activación del profármaco puede ocurrir mediante escisión enzimática o no enzimática del enlace temporal entre el portador y la molécula del fármaco, o una combinación secuencial de ambos (por ejemplo un paso enzimático seguido de una modificación no enzimática). En un entorno *in vitro* libre de enzimas (por ejemplo, una solución tampón acuosa), un enlace temporal como un éster o una amida puede sufrir hidrólisis, pero la tasa de hidrólisis correspondiente puede ser tal que esté fuera del rango terapéuticamente útil. Por el contrario, en un entorno *in vivo*, las esterasas o amidasas están típicamente presentes, y las esterasas y amidasas pueden causar una aceleración catalítica significativa de la cinética de la hidrólisis desde dos veces hasta varios órdenes de magnitud (véase, por ejemplo, Greenwald et al., (1999) J Med Chem 42(18):3857-67).

Como se describe en el presente documento, los profármacos pueden clasificarse como i) bioprecursores y ii) profármacos unidos a un portador. Los bioprecursores no contienen un grupo portador y se activan mediante la creación metabólica de un grupo funcional. Por el contrario, en los profármacos unidos a un portador, la sustancia

activa se conjuga con una fracción portadora mediante un enlace temporal en un grupo funcional de la entidad bioactiva. Los grupos funcionales preferidos son grupos hidroxilo o amino. Tanto la química de unión como las condiciones de hidrólisis dependen del tipo de grupo funcional empleado. El portador puede ser biológicamente inerte (por ejemplo, PEG) o puede tener propiedades de direccionamiento (por ejemplo, un anticuerpo). La escisión de la fracción portadora de un profármaco unido a un portador da como resultado la entidad bioactiva de interés, y la naturaleza del grupo funcional desprotegido de la entidad bioactiva a menudo contribuye a su bioactividad.

La literatura científica y de patentes describe muchos profármacos macromoleculares donde el enlace temporal es un enlace éster lábil. En estos casos, el grupo funcional de la entidad bioactiva es un grupo hidroxilo o un ácido carboxílico (véase, por ejemplo Cheng et al. (2003) Bioconjugate Chem 14:1007-17). Además, a menudo es ventajoso para las biomacromoléculas y ciertos fármacos de molécula pequeña unir el portador a uno o varios grupos amino de la entidad bioactiva (por ejemplo, el N-terminal o los grupos amino de lisina de las proteínas). Durante la preparación del profármaco, los grupos amino pueden abordarse de forma más quimioselectiva debido a su mayor nucleofilicidad en comparación con los grupos hidroxílicos o fenólicos. Esto es especialmente relevante para proteínas y péptidos que contienen una gran variedad de funcionalidades reactivas diferentes, donde las reacciones de conjugación no selectivas conducen a mezclas de productos no deseadas que requieren una caracterización o purificación extensa, disminuyendo así el rendimiento de la reacción y la eficiencia terapéutica de la fracción activa.

En general, los enlaces amida son más estables frente a la hidrólisis que los enlaces éster, y la tasa de escisión del enlace amida puede ser demasiado lenta para la utilidad terapéutica en un profármaco unido a un portador. Como resultado, puede ser ventajoso añadir componentes químicos estructurales con el fin de efectuar control sobre la capacidad de escisión del enlace amida del profármaco. Estos componentes químicos adicionales que controlan la escisión que no son proporcionados ni por la entidad transportadora ni por el fármaco se denominan generalmente "enlazadores". Los enlazadores de profármacos pueden tener un efecto importante sobre la tasa de hidrólisis del enlace temporal, y la variación de la naturaleza química de los enlazadores a menudo da como resultado propiedades particulares. La activación del profármaco de fracciones biológicamente activas que contienen aminas mediante enzimas específicas para su liberación direccionada requiere que la estructura del enlazador muestre un motivo estructural reconocido como sustrato por una enzima endógena correspondiente. En estos casos, la escisión del enlace temporal se produce en un proceso de un solo paso catalizado por la enzima. Por ejemplo, la liberación enzimática de citarabina se realiza mediante la proteasa plasmina, cuya concentración es relativamente alta en diversos tipos de masas tumorales.

La variabilidad entre pacientes es un inconveniente importante de la escisión enzimática predominante. Los niveles de enzimas pueden diferir significativamente entre sujetos, lo que da como resultado una variación biológica de la activación del profármaco mediante la escisión enzimática. Los niveles de enzimas también pueden variar dependiendo del lugar de administración (por ejemplo para la inyección subcutánea, ciertas áreas del cuerpo producen efectos terapéuticos más predecibles que otras). Además, es difícil establecer una correlación *in vivo* - *in vitro* de las propiedades farmacocinéticas de los profármacos enlazados a portadores dependientes de enzimas.

Otros profármacos portadores que emplean enlaces temporales a grupos amino en la fracción del fármaco se basan en un mecanismo en cascada. La escisión en cascada es posible mediante compuestos enlazadores que se componen de una combinación estructural de un grupo enmascarante y un grupo activador. El grupo enmascarante está unido al grupo activador mediante un primer enlace temporal tal como un éster o un carbamato. El grupo activador está unido a un grupo amino de la molécula del fármaco a través de un segundo enlace temporal (por ejemplo un carbamato). La estabilidad o susceptibilidad a la hidrólisis del segundo enlace temporal depende de la presencia o ausencia del grupo enmascarante. En presencia del grupo enmascarante, el segundo enlace temporal es muy estable y es poco probable que libere la molécula del fármaco con una cinética terapéuticamente útil, mientras que en ausencia del grupo enmascarante este enlace se vuelve muy lábil, lo que resulta en una rápida escisión y liberación de la fracción de fármaco.

La escisión del primer enlace temporal es el paso limitante de la tasa en el mecanismo de cascada. El primer paso puede inducir un reordenamiento molecular del grupo activador (por ejemplo una eliminación 1,6 como se describe en Greenwald et al. (1999) J Med Chem 42:3657-67), y la reordenación hace que el segundo enlace temporal sea mucho más lábil, de modo que se induce su escisión. Idealmente, la tasa de escisión del primer enlace temporal es idéntica a la tasa de liberación deseada para la molécula del fármaco en un escenario terapéutico determinado. Además, es deseable que la escisión del segundo enlace temporal sea sustancialmente instantánea después de que se haya inducido su labilidad mediante la escisión del primer enlace temporal.

Otra realización comprende profármacos poliméricos que contienen amino basados en lactonización de bloqueo de trimetilo (véase, por ejemplo, Greenwald et al. (2000) J Med Chem 43(3):457-87). En este sistema de profármaco, el ácido *o*-hidroxifenil-dimetilpropiónico sustituido está unido al PEG mediante un grupo éster, carbonato o carbamato como primer enlace temporal y a un grupo amino de una molécula de fármaco mediante un enlace amida como segundo enlace temporal. El paso que determina la tasa en la liberación del fármaco es la escisión enzimática del primer enlace, seguida de una rápida escisión de la amida mediante lactonización, liberando un subproducto de lactona aromática. La principal desventaja de los sistemas de profármacos descritos por Greenwald et al. es la liberación de subproductos de moléculas pequeñas aromáticas altamente reactivas y potencialmente tóxicas, como metidas de

quinona o lactonas aromáticas, después de la escisión del enlace temporal. Las entidades potencialmente tóxicas se liberan en una estequiometría 1:1 con el fármaco y pueden asumir altas concentraciones *in vivo*.

En ciertas realizaciones de profármacos en cascada que comprenden grupos activadores aromáticos basados en la eliminación 1,6, el grupo enmascarante está estructuralmente separado del portador. Esto puede efectuarse empleando un enlace estable entre el portador polimérico y el grupo activador, en el que el enlace estable no participa en el mecanismo de escisión en cascada. Si el portador no sirve como grupo enmascarante y el grupo activador está acoplado al portador mediante un enlace estable, se evita la liberación de subproductos potencialmente tóxicos (tales como el grupo activador). La unión estable del grupo activador y el polímero también suprime la liberación de intermediarios de fármaco-enlazador con farmacología indefinida.

Un primer ejemplo del enfoque descrito en el párrafo anterior comprende un sistema de profármaco polimérico basado en un grupo activador de ácido mandélico (véase, por ejemplo, Shabat et al. (2004) Chem Eur J 10:2626–34). En este enfoque, el grupo enmascarante está unido al grupo activador mediante un enlace carbamato. El grupo activador se conjuga permanentemente con un polímero de poli(acrilamida) mediante un enlace amida. Después de la activación enzimática del grupo enmascarante por un anticuerpo catalítico, el grupo enmascarante se escinde mediante ciclización y se libera el fármaco; el grupo activador todavía está conectado al polímero de poli(acrilamida) después de la liberación del fármaco. Un sistema de profármaco similar se basa en un grupo activador de ácido mandélico y un grupo enmascarante unido a éster escindible enzimáticamente (véase, por ejemplo, Lee et al. (2004) Angew Chem 116:1707-10).

Cuando se utilizan los enlazadores antes mencionados, el paso de eliminación 1,6 todavía genera un intermedio aromático altamente reactivo. Incluso si la fracción aromática permanece permanentemente unida al soporte polimérico, pueden producirse reacciones secundarias con subproductos potencialmente tóxicos o efectos inmunogénicos. Por lo tanto, es ventajoso generar tecnologías de enlazadores para formar profármacos poliméricos de agentes activos que contienen aminas usando enlazadores de profármacos alifáticos que no dependen de enzimas y no generan intermediarios aromáticos reactivos durante la escisión. Uno de esos ejemplos utiliza anhídrido maleico PEG5000 para la modificación reversible de grupos amino en el activador del plasminógeno de tipo tisular y la uroquinasa (véase, por ejemplo (1987) Garman et al. FEBS Lett 223(2):361-65). La regeneración de la enzima funcional a partir del conjugado PEG-uPA tras la incubación en tampón de pH 7.4 mediante escisión del enlace de ácido maleámico sigue una cinética de primer orden con una vida media de aproximadamente 6 horas. Una desventaja del enlace de ácido maleámico es la falta de estabilidad del conjugado a valores de pH más bajos.

Un enfoque adicional comprende un sistema de profármaco en cascada de PEG basado en un enlazador de N,N-bis-(2-hidroxi-etil)glicina amida (bicina) (véase, por ejemplo, (2004) J Med Chem 47:726-34). En este sistema, dos moléculas portadoras de PEG están enlazadas mediante uniones temporales a una molécula de bicina acoplada a un grupo amino de la molécula del fármaco. Los primeros pasos en la activación del profármaco implican la escisión enzimática de los primeros enlaces temporales que conectan ambas moléculas portadoras de PEG con los grupos hidroxilo del grupo activador de bicina. Los diferentes enlaces entre PEG y bicina dan como resultado diferentes cinéticas de activación del profármaco. El segundo paso en la activación del profármaco implica la escisión del segundo enlace temporal que conecta el grupo activador de bicina con el grupo amino de la molécula del fármaco. Una desventaja de este sistema es la lenta tasa de hidrólisis de este segundo enlace temporal de bicina amida, que da como resultado la liberación de un profármaco intermedio modificado con bicina que puede mostrar diferentes propiedades farmacocinéticas, inmunogénicas, tóxicas y farmacodinámicas en comparación con la molécula del fármaco original nativo.

En realizaciones particulares, los dipéptidos se utilizan para el desarrollo de profármacos para direccionamiento o transporte direccionado, ya que son sustratos para enzimas o sistemas de biotransporte. La ruta no enzimática para la formación de profármaco dipéptido, es decir, la capacidad de sufrir ciclización intramolecular para formar la correspondiente dicetopiperazina (DKP) y liberar el fármaco activo, no está bien definida.

En algunas realizaciones, los dipéptidos se unen a la fracción farmacológica mediante enlaces éster, como se describió para los ésteres dipeptídicos del fármaco paracetamol (Gomes et al. (2005) Bio & Med Chem Lett). En este caso, la reacción de ciclización consiste en un ataque nucleofílico de la amina N-terminal del péptido sobre el átomo de carbono del éster para formar un intermedio tetraédrico, al que le sigue una transferencia de protones desde la amina al grupo saliente oxianión con formación simultánea de un enlace peptídico para dar el producto DKP cíclico y el fármaco libre. Este método es aplicable a fármacos que contienen hidroxilo *in vitro*, pero se ha encontrado que compite con la hidrólisis enzimática del enlace éster *in vivo*, ya que los ésteres dipéptidos correspondientes liberan paracetamol a una tasa mucho más rápida que en el tampón (Gomes et al. (Molecules 12 (2007) 2484-2506). La susceptibilidad de los profármacos basados en dipéptidos a las peptidasas puede abordarse incorporando al menos un aminoácido no natural en el motivo dipéptido. Sin embargo, las enzimas endógenas capaces de escindir enlaces éster no se limitan a las peptidasas, y la dependencia enzimática de dicha escisión del profármaco todavía da lugar a un rendimiento *in vivo* impredecible.

En algunas realizaciones, la dependencia enzimática se modifica genéticamente intencionalmente en profármacos de DKP, tal como cuando los profármacos de éster dipeptídico se formulan en el terminal amino del dipéptido, y se usa la deformilación enzimática para iniciar la formación de dicetopiperazina y la posterior escisión del enlace éster-dipeptídico,

seguido mediante la liberación de la molécula del fármaco (véase, por ejemplo, USP 7,163,923). A modo de ejemplo adicional, un octapéptido está unido mediante un enlace éster al grupo 4-hidroxilo de vinblastina y sufre escisión del enlace éster mediante la formación de DKP después de la eliminación enzimática específica del hexapéptido N-terminal (véase Brady et al. (2002) J Med Chem 45:4706-15).

- 5 El alcance de la reacción de formación de DKP también se ha ampliado a los profármacos de amida. A modo de ejemplo, el documento USP 5,952,294 describe la activación de profármacos mediante la formación de dicetopiperazina para profármacos de dipeptidilamida de citarabina. En este caso, el enlace temporal se forma entre el carbonilo de un dipéptido y el grupo amino aromático de la citarabina. Sin embargo, es poco probable que se pueda lograr un efecto de liberación lenta para dichos conjugados ya que no hay presente ningún portador u otra fracción o
- 10 funcionalidad que prolongue la vida media.

También se han descrito profármacos dipeptídicos que comprenden péptidos bioactivos tales como GLP-1 capaces de liberar el péptido mediante la formación de dicetopiperazina de la extensión dipeptídica (véase, por ejemplo, WO 2009/099763). La fracción peptídica bioactiva puede incluir una cadena de PEG adicional en uno de sus residuos de cadena lateral de aminoácidos para lograr una circulación extendida del péptido bioactivo. Sin embargo, este enfoque está asociado con varias desventajas importantes. En primer lugar, la cadena de PEG debe estar unida al péptido sin comprometer su bioactividad, lo que puede ser difícil de lograr para muchos agentes bioactivos basados en péptidos.

15 En segundo lugar, como el péptido pegilado en sí es bioactivo, la profracción dipeptídica tiene un efecto sobre la bioactividad del péptido y puede afectar negativamente a sus propiedades de unión al receptor.

Las tecnologías de ejemplo específicas que pueden usarse con los compuestos de la presente invención incluyen las desarrolladas por ProLynx (San Francisco, CA) y Ascendis Pharma (Palo Alto, CA). La plataforma tecnológica ProLynx utiliza conjuntos de enlazadores novedosos que están preprogramados para escindirse a diferentes tasas para permitir la liberación controlada, predecible y sostenida de pequeñas moléculas y péptidos a partir de conjugados macromoleculares semisólidos circulantes. La tecnología permite el mantenimiento de los niveles séricos deseados de agentes terapéuticos en estado estacionario durante semanas a meses.

20

La plataforma tecnológica Ascendis combina los beneficios de las tecnologías de profármaco y de liberación sostenida para mejorar las propiedades de pequeñas moléculas y péptidos. Mientras están en circulación, los profármacos e propiedad privada liberan el agente terapéutico original activo no modificado a tasas predeterminadas gobernadas por condiciones fisiológicas de pH y temperatura. Debido a que el agente terapéutico se libera en su forma no modificada, conserva su mecanismo de acción original.

25

30 **Modificaciones para mejorar las características del inhibidor**

Con frecuencia es beneficioso, y a veces imperativo, mejorar una o más propiedades físicas de las modalidades de tratamiento descritas en el presente documento y/o la manera en que se administran. Las mejoras de las propiedades físicas incluyen, por ejemplo, métodos para aumentar la solubilidad en agua, la biodisponibilidad, la vida media en suero y/o la vida media terapéutica; y/o modular la actividad biológica.

35 Las modificaciones conocidas en la técnica incluyen pegilación, fusión con Fc y fusión con albúmina. Aunque generalmente se asocian con agentes de moléculas grandes (por ejemplo, polipéptidos), tales modificaciones se han evaluado recientemente con moléculas pequeñas particulares. A modo de ejemplo, Chiang, M. et al. (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136(9):3370-73) describen una pequeña molécula agonista del receptor de adenosina 2a conjugada con el dominio Fc de inmunoglobulina. El conjugado de molécula pequeña-Fc retuvo potentes interacciones entre el

40 receptor Fc y el receptor de adenosina 2a y mostró propiedades superiores en comparación con la molécula pequeña no conjugada. También se ha descrito la unión covalente de moléculas de PEG a terapias de moléculas pequeñas (Li, W. et al., Progress in Polymer Science, 2013 38:421-44).

Otras modificaciones conocidas incluyen la deuteración para mejorar la farmacocinética, la farmacodinamia y los perfiles de toxicidad. Debido a la mayor masa atómica del deuterio, la escisión del enlace carbono-deuterio requiere más energía que la del enlace carbono-hidrógeno. Debido a que estos enlaces más fuertes son más difíciles de romper, la tasa de metabolismo del fármaco es más lenta en comparación con las formas no deuteradas, lo que permite dosificaciones menos frecuentes y puede reducir adicionalmente las toxicidades. (Charles Schmidt, Nature Biotechnology, 2017, 35(6): 493-494; Harbeson, S. and Tung, R., Medchem News, 2014(2): 8-22).

45

Usos terapéuticos y profilácticos

50 La presente invención contempla el uso de los inhibidores de A_{2A}R/A_{2B}R descritos en el presente documento en el tratamiento o prevención de un amplio rango de enfermedades, trastornos y/o afecciones, y/o los síntomas de los mismos. Si bien los usos particulares se describen en detalle a continuación, debe entenderse que la presente invención no está tan limitada. Además, aunque a continuación se establecen categorías generales de enfermedades, trastornos y afecciones particulares, algunas de las enfermedades, trastornos y afecciones pueden ser miembros de

55 más de una categoría, y otras pueden no ser miembros de ninguna de las categorías divulgadas.

En algunas realizaciones, las enfermedades, trastornos y/o afecciones descritas en el presente documento están mediados, al menos en parte, por el receptor de adenosina A_{2A} (A_{2A}R). En algunas realizaciones, las enfermedades,

trastornos y/o afecciones descritas en el presente documento están mediados, al menos en parte, por el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2BR}). En algunas realizaciones, las enfermedades, trastornos y/o afecciones descritas en el presente documento están mediados, al menos en parte, tanto por A_{2AR} como por A_{2BR} .

5 En algunas realizaciones, los inhibidores de A_{2AR}/A_{2BR} descritos en el presente documento se administran en una cantidad eficaz para revertir o detener la progresión de inmunosupresión mediada por A_{2AR} .

10 Trastornos relacionados con la oncología. Como se indica en otra parte del presente documento, además de su participación en la generación de un microambiente inmunotolerante adecuado para la aparición y progresión del tumor, la adenosina, a través de la participación de receptores expresados en células neoplásicas, también regula el crecimiento y la diseminación de la masa tumoral por acciones directas sobre la proliferación de células cancerosas, apoptosis y metástasis. La adenosina también puede promover la proliferación celular mediante la activación de los receptores de A_{2A} y A_{2B} .

15 El bloqueo farmacológico de los receptores de A_{2A} da como resultado una disminución del desarrollo y la propagación del cáncer, a través de una mejora de las acciones antitumorales de células T $CD8^+$, así como mediante una inhibición de la neovascularización, el crecimiento y el potencial metastásico del tumor. Asimismo, el bloqueo farmacológico de los receptores de A_{2B} producen un retraso en el crecimiento del tumor y una reducción de la diseminación metastásica Véase, por ejemplo, Antonioli, L. et al., Expert Op on Ther Targets 18(9):973-77 (2014).

20 De acuerdo con la presente invención, un inhibidor de A_{2AR}/A_{2BR} se puede usar para tratar o prevenir una afección o trastorno proliferativo, incluido un cáncer, por ejemplo, cáncer de útero, cuello uterino, mama, próstata, testículos, tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, orofaringe, estómago, intestinos delgado o grueso, colon o recto), riñón, células renales, vejiga, hueso, médula ósea, piel, cabeza o cuello, hígado, vesícula biliar, corazón, pulmón, páncreas, glándula salival, glándula adrenal, tiroides, cerebro (por ejemplo gliomas), ganglios, sistema nervioso central (CNS) y sistema nervioso periférico (PNS), y cánceres del sistema hematopoyético y del sistema inmunológico (por ejemplo bazo o timo). También se divulgan métodos para tratar o prevenir otras enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con el cáncer, incluidos, por ejemplo, tumores inmunogénicos, tumores no inmunogénicos, tumores latentes, cánceres inducidos por virus (por ejemplo, cánceres de células epiteliales, cánceres de células endoteliales, cánceres de células escamosas y virus del papiloma), adenocarcinomas, linfomas, carcinomas, melanomas, leucemias, mielomas, sarcomas, teratocarcinomas, cánceres inducidos químicamente, metástasis y angiogénesis. La invención contempla reducir la tolerancia a un antígeno de célula tumoral o de célula cancerosa, por ejemplo, modulando la actividad de una célula T reguladora y/o una célula T $CD8^+$ (véase, por ejemplo, Ramirez-Montagut, et al. (2003) Oncogene 22:3180-87; y Sawaya, et al. (2003) New Engl. J. Med. 349: 1501-09). En realizaciones particulares, el tumor o cáncer es cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de mama, melanoma, cáncer de pulmón, glioblastoma o leucemia. El uso del término enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con el cáncer pretende referirse ampliamente a afecciones que están asociadas, directa o indirectamente, con el cáncer e incluye, por ejemplo, angiogénesis y afecciones precancerosas tales como displasia.

35 En determinadas realizaciones, un cáncer es metastásico o tiene riesgo de volverse metastásico, o puede ocurrir en un tejido difuso, incluidos cánceres de la sangre o de la médula ósea (por ejemplo, leucemia). En algunas realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar para superar la tolerancia de las células T.

40 En algunas realizaciones, también se describen métodos para tratar una afección proliferativa, cáncer, tumor o afección precancerosa con un inhibidor de A_{2AR}/A_{2BR} y al menos un agente terapéutico o de diagnóstico adicional, cuyos ejemplos se exponen en otra parte del presente documento.

45 Trastornos relacionados con el sistema inmunológico e inflamatorio. Tal como se utilizan en el presente documento, términos tales como "enfermedad inmunitaria", "condición inmunitaria", "trastorno inmunitario", "enfermedad inflamatoria", "condición inflamatoria", "trastorno inflamatorio" y similares pretenden abarcar ampliamente cualquier afección relacionada con el sistema inmunitario (por ejemplo, una enfermedad autoinmune) o un trastorno con un componente inflamatorio que puede tratarse con inhibidores de A_{2AR}/A_{2BR} descritos en el presente documento de manera que se obtenga algún beneficio terapéutico. Estas afecciones suelen estar inextricablemente entrelazadas con otras enfermedades, trastornos y afecciones. A modo de ejemplo, una "condición inmune" puede referirse a condiciones proliferativas, tales como cáncer, tumores y angiogénesis; incluidas infecciones (agudas y crónicas), tumores y cánceres que resisten la erradicación por parte del sistema inmunológico.

50 Los inhibidores de A_{2AR}/A_{2BR} de la presente invención se pueden usar para aumentar o mejorar una respuesta inmune; mejorar la inmunización, incluido el aumento de la eficacia de las vacunas; y aumentar la inflamación. Las inmunodeficiencias asociadas con enfermedades de inmunodeficiencia, tratamientos médicos inmunosupresores, infecciones agudas y/o crónicas y envejecimiento pueden tratarse utilizando los compuestos descritos en el presente documento. Los inhibidores de A_{2AR}/A_{2BR} también se pueden usar para estimular el sistema inmunológico de pacientes que sufren de supresión inmune inducida iatrogénicamente, incluidos aquellos que se han sometido a trasplantes de médula ósea, quimioterapia o radioterapia.

En realizaciones particulares de la presente divulgación, los inhibidores de A_{2AR}/A_{2BR} se utilizan para aumentar o mejorar una respuesta inmune a un antígeno proporcionando actividad adyuvante. En una realización particular, al

menos un antígeno o vacuna se administra a un sujeto en combinación con al menos un inhibidor de A_{2A}R/A_{2B}R de la presente invención para prolongar una respuesta inmune al antígeno o vacuna. También se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen al menos un agente antigénico o componente de vacuna, incluidos, pero no limitados a, virus, bacterias y hongos, o porciones de los mismos, proteínas, péptidos, antígenos específicos de tumores y vacunas de ácido nucleico, en combinación con al menos un inhibidor de A_{2A}R/A_{2B}R de la presente invención.

Una lista no limitante de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con el sistema inmunitario e inflamatorio que se pueden tratar o prevenir con los compuestos y composiciones de la presente invención incluyen artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), insuficiencia renal, lupus, asma, psoriasis, colitis, pancreatitis, alergias, fibrosis, complicaciones quirúrgicas (por ejemplo cuando las citoquinas inflamatorias impiden la curación), anemia y fibromialgia. Otras enfermedades y trastornos que pueden estar asociados con la inflamación crónica incluyen la enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, arteriosclerosis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), dermatitis alérgica de contacto y otros eccemas, esclerosis sistémica, trasplantes y esclerosis múltiple.

Entre otros trastornos relacionados con el sistema inmunológico, se contempla que la inhibición de la función de A_{2A}R/A_{2B}R también puede desempeñar un papel en la tolerancia inmunológica y la prevención del rechazo fetal en el útero.

En algunas realizaciones, un inhibidor de A_{2A}R/A_{2B}R descrito en el presente documento se puede combinar con un agente inmunosupresor para reducir el número de células efectoras inmunitarias.

Algunas de las enfermedades, trastornos y afecciones antes mencionados para los cuales un inhibidor de A_{2A}R/A_{2B}R puede ser particularmente eficaz (debido, por ejemplo, a las limitaciones de las terapias actuales) se describen con más detalle a continuación.

La artritis reumatoide (RA), que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica en el revestimiento de membrana (la membrana sinovial) de las articulaciones, afecta aproximadamente al 1% de la población estadounidense (~2.1 millones de personas). Una mayor comprensión del papel de las citoquinas, incluidos el TNF- α y la IL-1, en el proceso inflamatorio ha permitido el desarrollo y la introducción de una nueva clase de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs). Los agentes (algunos de los cuales se superponen con modalidades de tratamiento para la RA) incluyen ENBREL (etanercept), REMICADE (infiximab), HUMIRA (adalimumab) y KINERET (anakinra). Aunque algunos de estos agentes alivian los síntomas, inhiben la progresión del daño estructural y mejoran la función física en poblaciones de pacientes particulares, todavía existe la necesidad de agentes alternativos con eficacia mejorada, mecanismos de acción complementarios y menos efectos adversos o menos graves.

La psoriasis, una constelación de enfermedades cutáneas crónicas inmunomediadas comunes, afecta a más de 4.5 millones de personas en los EE. UU., de las cuales se considera que 1.5 millones tienen una forma de la enfermedad de moderada a grave. Además, más del 10% de los pacientes con psoriasis desarrollan artritis psoriásica, que daña el hueso y el tejido conectivo alrededor de las articulaciones. Una mejor comprensión de la fisiología subyacente de la psoriasis ha dado lugar a la introducción de agentes que, por ejemplo, se dirigen a la actividad de los linfocitos T y las citoquinas responsables de la naturaleza inflamatoria de la enfermedad. Dichos agentes incluyen los inhibidores del TNF- α (también utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide (RA)), incluidos ENBREL (etanercept), REMICADE (infiximab) y HUMIRA (adalimumab), e inhibidores de células T tales como AMEVIVE (alefacept) y RAPTIVA (efalizumab). Aunque varios de estos agentes son eficaces hasta cierto punto en determinadas poblaciones de pacientes, no se ha demostrado que ninguno trate eficazmente a todos los pacientes.

Trastornos relacionados con microbios. La presente invención contempla el uso de los inhibidores de A_{2A}R/A_{2B}R descritos en el presente documento en el tratamiento y/o prevención de cualquier enfermedad, trastorno o afección viral, bacteriana, fúngica, parasitaria u otra infección para la cual el tratamiento con un inhibidor de A_{2A}R/A_{2B}R puede ser beneficioso.

Ejemplos de enfermedades, trastornos y afecciones virales que se contemplan incluyen, pero no se limitan a, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus del papiloma humano (VPH), VIH, SIDA (incluyendo sus manifestaciones tales como caquexia, demencia y diarrea), virus del herpes simple (VHS), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la varicela zoster, virus coxsackie y citomegalovirus (CMV).

Otros ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (por ejemplo, Staphylococcus aureus y streptococcus sanguinis, respectivamente), leishmania, toxoplasma, trichomonas, giardia, candida albicans, bacillus anthracis y pseudomonas aeruginosa. En algunas realizaciones, las enfermedades o trastornos incluyen infección por Mycobacterium (por ejemplo Mycobacterium leprae o Mycobacterium tuberculosis) o una infección causada por Listeria monocytogenes o Toxoplasma gondii. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la sepsis, disminuir o inhibir el crecimiento bacteriano y reducir o inhibir las citoquinas inflamatorias.

Realizaciones adicionales contemplan el tratamiento de una infección parasitaria que incluye, pero no se limita a, *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania mexicana*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* o *Plasmodium malariae*. Con frecuencia, la terapia antiparasitaria se administra de forma profiláctica (por ejemplo, antes de que un sujeto viaje a un área con una alta frecuencia de infección parasitaria).

Trastornos neurológicos y relacionados con el SNC. La inhibición de $A_{2A}R/A_{2B}R$ también puede ser una estrategia de tratamiento importante para pacientes con enfermedades, trastornos y afecciones neurológicas, neuropsiquiátricas, neurodegenerativas u otras que tengan alguna asociación con el sistema nervioso central, incluidos trastornos asociados con el deterioro de la función cognitiva y la función motora. Los ejemplos incluyen la enfermedad de Parkinson, el síndrome extrapiramidal (EPS), la distonía, la acatisia, la discinesia tardía, el síndrome de piernas inquietas (RLS), la epilepsia, los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (PLMS), los trastornos por déficit de atención, la depresión, la ansiedad, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia subaracnoidea y lesión cerebral traumática.

Los sujetos que padecen esclerosis múltiple (MS), una enfermedad autoinmune gravemente debilitante que comprende múltiples áreas de inflamación y cicatrización de la mielina en el cerebro y la médula espinal, pueden beneficiarse especialmente de LOS inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en el presente documento, como tratamientos actuales, solo alivian los síntomas o retrasan la progresión de la discapacidad.

De manera similar, LOS inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ pueden ser particularmente ventajosos para sujetos que padecen trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (AD), un trastorno cerebral que perjudica gravemente los procesos de pensamiento, memoria y lenguaje de los pacientes; y la enfermedad de Parkinson (PD), un trastorno progresivo del CNS caracterizado, por ejemplo, por movimientos anormales, rigidez y temblores. Estos trastornos son progresivos y debilitantes y no hay agentes curativos disponibles.

Otros trastornos. Realizaciones de la presente invención contemplan la administración de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en el presente documento a un sujeto para el tratamiento o prevención de cualquier otro trastorno que pueda beneficiarse de al menos algún nivel de inhibición de $A_{2A}R/A_{2B}R$. Tales enfermedades, trastornos y afecciones incluyen, por ejemplo, trastornos cardiovasculares (por ejemplo, isquemia cardíaca), gastrointestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn), metabólicas (por ejemplo, diabetes), hepáticas (por ejemplo, fibrosis hepática, NASH y NAFLD), pulmonares (por ejemplo, COPD y asma), oftalmológicos (por ejemplo retinopatía diabética) y renales (por ejemplo insuficiencia renal).

Composiciones farmacéuticas

Los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención pueden estar en forma de composiciones adecuadas para la administración a un sujeto. En general, dichas composiciones son "composiciones farmacéuticas" que comprenden un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y uno o más diluyentes, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables. En ciertas realizaciones, los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ están presentes en una cantidad terapéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en los métodos divulgados en el presente documento; así, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar *ex vivo* o *in vivo* a un sujeto para practicar los métodos y usos terapéuticos y profilácticos descritos en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para que sean compatibles con el método o ruta de administración previstos; En el presente documento se exponen rutas de administración de ejemplo. Además, las composiciones farmacéuticas se pueden usar en combinación con otros agentes o compuestos terapéuticamente activos como se describe en el presente documento para tratar o prevenir las enfermedades, trastornos y afecciones contempladas en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo (por ejemplo, un inhibidor de la función de $A_{2A}R/A_{2B}R$) puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, cápsulas, trocillos, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, soluciones, microperlas o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas al uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente atrayebtes y palatables. Las tabletas, cápsulas y similares contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Las tabletas, cápsulas y similares adecuados para administración oral pueden estar recubiertos o sin recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una

acción sostenida. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante técnicas conocidas en la técnica para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada. Los agentes adicionales incluyen partículas biodegradables o biocompatibles o una sustancia polimérica tal como poliésteres, ácidos poliamínicos, hidrogel, polivinilpirrolidona, polianhídridos, ácido poliglicólico, acetato de etilenvinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina o copolímeros de lactida/glicólido, copolímeros de polilactida/glicólido o copolímeros de acetato de etilenvinilo para controlar el suministro de una composición administrada. Por ejemplo, el agente oral puede quedar atrapado en microcápsulas preparadas mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, mediante el uso de microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina o microcápsulas de poli(metilmetacrolato), respectivamente, o en un sistema de suministro de fármacos coloide. Los sistemas de dispersión coloidal incluyen complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, microperlas y sistemas basados en lípidos, incluidas emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas y liposomas. Los métodos para la preparación de las formulaciones mencionadas anteriormente serán evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín o celulosa microcristalina, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para su fabricación. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, por ejemplo un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, para heptadecaetilenoxietanol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol (por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de polietilen sorbitán). Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral paladeable.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. En el presente documento se ejemplifican agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto; fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.

Las composiciones farmacéuticas típicamente comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ contemplado por la presente invención y uno o más agentes de formulación farmacéutica y fisiológicamente aceptables. Los diluyentes, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico y bisulfato de sodio), conservantes (por ejemplo alcohol bencílico, metilparabenos, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo), agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, disolventes, agentes de relleno, agentes de carga, detergentes, tampones, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes. Por ejemplo, un vehículo adecuado puede ser una solución salina fisiológica o una solución salina tamponada con citrato, posiblemente complementada con otros materiales comunes en las composiciones farmacéuticas para administración parenteral. Otros vehículos de ejemplo son solución salina tamponada neutra o solución salina mezclada con albúmina sérica. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de tampones que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación contempladas en el presente documento. Los tampones típicos incluyen, pero no se limitan a, ácidos débiles, bases débiles o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplo, los componentes del tampón pueden ser materiales solubles en agua tales como ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico y sus sales. Los agentes tampón aceptables incluyen, por ejemplo, un tampón Tris, ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico) (HEPES), ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), sal sódica del ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS) y ácido N-tris[hidroximetil]metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS).

Una vez formulada una composición farmacéutica, se puede almacenar en viales estériles como solución, suspensión, gel, emulsión, sólido o polvo deshidratado o liofilizado. Dichas formulaciones pueden almacenarse en forma lista para usar, en forma liofilizada que requiere reconstitución antes de su uso, en forma líquida que requiere dilución antes de su uso u otra forma aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se proporciona en un recipiente de un solo uso (por ejemplo, un vial, ampolla, jeringa o autoinyector de un solo uso (similar a, por ejemplo, un EpiPen®)), mientras que en otras realizaciones se proporciona un recipiente de usos múltiples (por ejemplo, un vial de usos múltiples).

Las formulaciones también pueden incluir portadores para proteger la composición contra una rápida degradación o eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye liposomas, hidrogeles, profármacos y sistemas de administración microencapsulados. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo solo o en combinación con una cera. Se puede utilizar cualquier aparato de administración de fármacos para administrar un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$, incluidos implantes (por ejemplo, bombas implantables) y sistemas de catéter, bombas y dispositivos de inyección lenta, todos los cuales son bien conocidos por el experto en la técnica.

También se pueden utilizar inyecciones de depósito, que generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, para liberar los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ divulgados en el presente documento durante un período de tiempo definido. Las inyecciones de depósito suelen ser de base sólida o oleosa y generalmente comprenden al menos uno de los componentes de formulación establecidos en el presente documento. Un experto en la técnica está familiarizado con las posibles formulaciones y usos de las inyecciones de depósito.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable parenteralmente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes, disolventes y medios de dispersión aceptables que pueden emplearse incluyen agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS), etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), y mezclas adecuadas de los mismos. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Se puede lograr una absorción prolongada de formulaciones inyectables particulares incluyendo un agente que retrase la absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina).

La presente invención contempla la administración de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ en forma de supositorios para administración rectal. Los supositorios se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ contemplados por la presente invención pueden estar en la forma de cualquier otra composición farmacéutica adecuada (por ejemplo, aerosoles para uso nasal o por inhalación) actualmente conocida o desarrollada en el futuro.

Rutas de administración

La presente invención contempla la administración de inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$, y composiciones de los mismos, de cualquier manera apropiada. Las rutas de administración adecuadas incluyen oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, subcutánea (por ejemplo, inyección o implante), intraperitoneal, intracisternal, intraarticular, intracerebral (intraparenquimatosa) e intracerebroventricular), nasal, vaginal, sublingual, intraocular, rectal, tópica (por ejemplo, transdérmico), bucal y por inhalación. También se pueden utilizar inyecciones de depósito, que generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, para liberar los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ divulgados en el presente documento durante un período de tiempo definido.

Realizaciones particulares de la presente invención contemplan la administración oral.

Terapia de combinación

La presente invención contempla el uso de inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos activos. Los agentes terapéuticos activos adicionales pueden ser pequeñas moléculas químicas; macromoléculas tales como proteínas, anticuerpos, peptidocuerpos, péptidos, ADN, ARN o fragmentos de dichas macromoléculas; o terapias celulares o genéticas. En una terapia de combinación de este tipo, los distintos agentes activos tienen frecuentemente mecanismos de acción diferentes y complementarios. Dicha terapia de combinación puede ser especialmente ventajosa al permitir una reducción de la dosis de uno o más de los agentes, reduciendo o eliminando así los efectos adversos asociados con uno o más de los agentes. Además, dicha terapia de combinación puede tener un efecto terapéutico o profiláctico sinérgico sobre la enfermedad, trastorno o afección subyacente.

Como se usa en el presente documento, "combinación" pretende incluir terapias que pueden administrarse por separado, por ejemplo, formuladas por separado para administración separada (por ejemplo, como pueden proporcionarse en un kit), y terapias que pueden administrarse juntas en una única formulación (es decir, una "coformulación").

- 5 En ciertas realizaciones, los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ se administran o aplican secuencialmente, por ejemplo, cuando un agente se administra antes que uno o más agentes diferentes. En otras realizaciones, los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ se administran simultáneamente, por ejemplo, cuando se administran dos o más agentes al mismo tiempo o aproximadamente al mismo tiempo; los dos o más agentes pueden estar presentes en dos o más formulaciones separadas o combinarse en una única formulación (es decir, una coformulación). Independientemente de si los dos o
10 más agentes se administran de forma secuencial o simultánea, se considera que se administran en combinación para los fines de la presente invención.

Los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención se pueden usar en combinación con al menos otro agente (activo) de cualquier manera apropiada según las circunstancias. En una realización, el tratamiento con al menos un agente activo y al menos un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención se mantiene durante un período de
15 tiempo. En otra realización, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o se interrumpe (por ejemplo, cuando el sujeto está estable), mientras que el tratamiento con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención se mantiene en un régimen de dosificación constante. En una realización adicional, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o se interrumpe (por ejemplo, cuando el sujeto está estable), mientras que el tratamiento con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención se reduce (por ejemplo, dosis más baja, dosificación menos frecuente o régimen de tratamiento más corto). En aún otra realización, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o se interrumpe (por ejemplo, cuando el sujeto está estable), y el tratamiento con el inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención aumenta (por ejemplo, dosis más alta, dosificación más frecuente o régimen de tratamiento más prolongado). En aún otra realización, el tratamiento con al menos un agente activo se mantiene y el tratamiento con el inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención se reduce o se suspende (por ejemplo, dosis más bajas, dosificación menos frecuente o régimen de tratamiento más corto). En aún otra realización, el tratamiento con al menos un agente activo y el tratamiento con inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención se reduce o se suspende (por ejemplo, dosis más bajas, dosificación menos frecuente o régimen de tratamiento más corto).

Trastornos relacionados con la oncología. En el presente documento se divulgan métodos para tratar y/o prevenir una afección proliferativa, cáncer, tumor o enfermedad, trastorno o afección precancerosa con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y al menos un agente terapéutico o de diagnóstico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico o de diagnóstico adicional es radiación, un agente inmunomodulador o agente quimioterapéutico, o agente de diagnóstico. Los agentes inmunomoduladores adecuados que pueden usarse en la presente invención incluyen CD40L, B7 y B7RP1; activar anticuerpos monoclonales (mAb) contra receptores estimuladores, tales como anti-CD40, anti-CD38, anti-ICOS y ligando 4-1BB; carga de antígeno de células dendríticas (*in vitro* o *in vivo*); vacunas anticancerígenas tales como vacunas contra el cáncer de células dendríticas; citoquinas/quimiocinas, tales como IL1, IL2, IL12, IL18, ELC/CCI19, SLC/CCI21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFN α /b, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13, y anti-IL-10; lipopolisacáridos bacterianos (LPS); inhibidores de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) y oligonucleótidos inmunoestimulantes.

En ciertas realizaciones, también se divulgan en el presente documento métodos para la supresión tumoral del crecimiento tumoral que comprenden la administración de un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrito en el presente documento en combinación con un inhibidor de la transducción de señales (STI) para lograr una supresión aditiva o sinérgica del crecimiento tumoral. Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de la transducción de señales" se refiere a un agente que inhibe selectivamente uno o más pasos en una vía de señalización. Los inhibidores de la transducción de señales (STI) de la presente invención incluyen: (i) inhibidores de la quinasa bcr/abl (por ejemplo, GLEEVEC); (ii) inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), incluidos inhibidores de quinasa y anticuerpos; (iii) inhibidores del receptor her-2/neu (por ejemplo, HERCEPTIN); (iv) inhibidores de quinasas de la familia Akt o de la vía Akt (por ejemplo, rapamicina); (v) inhibidores de quinasa del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridol); y (vi) inhibidores de fosfatidil inositol quinasa. Los agentes implicados en la inmunomodulación también se pueden utilizar en combinación con los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en el presente documento para la supresión del crecimiento tumoral en pacientes con cáncer.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretramina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietileno fosforamida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenetesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamycina, olivomicinas, peplomycina, potfiromycina, puromycina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido

fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, 5-FU; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico tal como ácido frofínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrino; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elformitina; acetato de eliptinio; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido (Ara-C); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; platino y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT11; inhibidores de la topoisomerasa; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; antraciclinas; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los agentes quimioterapéuticos también incluyen agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos, incluyendo por ejemplo tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromataasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, onapristona, y toremifeno; y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En determinadas realizaciones, la terapia de combinación comprende un régimen de quimioterapia que incluye uno o más agentes quimioterapéuticos. En determinadas realizaciones, la terapia de combinación comprende la administración de una hormona o agente hormonal relacionado.

Modalidades de tratamiento adicionales que pueden usarse en combinación con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ incluyen radioterapia, un anticuerpo monoclonal contra un antígeno tumoral, un complejo de un anticuerpo monoclonal y una toxina, un adyuvante de células T, un trasplante de médula ósea o células presentadoras de antígenos (por ejemplo terapia con células dendríticas), incluidos los agonistas de TLR que se utilizan para estimular dichas células presentadoras de antígenos.

En ciertas realizaciones, la presente invención contempla el uso de los compuestos descritos en el presente documento en combinación con terapia celular adoptiva, una forma nueva y prometedora de inmunoterapia personalizada en la que se administran células inmunes con actividad antitumoral a pacientes con cáncer. Se está explorando la terapia celular adoptiva utilizando linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y células T diseñadas para expresar, por ejemplo, receptores de antígenos quiméricos (CAR) o receptores de células T (TCR). La terapia celular adoptiva generalmente implica recolectar células T de un individuo, modificarlas genéticamente para atacar un antígeno específico o mejorar sus efectos antitumorales, amplificarlas a un número suficiente e infundir las células T genéticamente modificadas en un paciente con cáncer. Las células T se pueden recolectar del paciente al que posteriormente se reinfunden las células expandidas (por ejemplo autólogas) o se pueden recolectar de pacientes donantes (por ejemplo alogénicas).

En determinadas realizaciones, la presente invención contempla el uso de los compuestos descritos en el presente documento en combinación con terapias basadas en ARN de interferencia para silenciar la expresión génica. El ARNi comienza con la escisión de ARN bicatenarios más largos en pequeños ARN de interferencia (ARNip). Una cadena del ARNip se incorpora a un complejo de ribonucleoproteína conocido como complejo silenciador inducido por ARN (RISC), que luego se utiliza para identificar moléculas de ARNm que son al menos parcialmente complementarias a la cadena de ARNip incorporada. RISC puede unirse o escindir el ARNm, lo cual inhibe la traducción.

inhibidores de puntos de control inmunológico. La presente invención contempla el uso de los inhibidores de la función de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrita aquí en combinación con inhibidores de puntos de control inmunológico.

La enorme cantidad de alteraciones genéticas y epigenéticas que son características de todos los cánceres proporciona un conjunto diverso de antígenos que el sistema inmunológico puede utilizar para distinguir las células tumorales de sus contrapartes normales. En el caso de las células T, la amplitud final (por ejemplo niveles de producción o proliferación de citoquinas) y la calidad (por ejemplo el tipo de respuesta inmune generada, tal como el patrón de producción de citoquinas) de la respuesta, que se inicia mediante el reconocimiento de antígenos por el receptor de células T (TCR), está regulado por un equilibrio entre señales coestimuladoras e inhibitoras (puntos de control inmunológico). En condiciones fisiológicas normales, los puntos de control inmunológico son cruciales para la prevención de la autoinmunidad (es decir, el mantenimiento de la autotolerancia) y también para la protección de los tejidos contra daños cuando el sistema inmunológico responde a una infección patógena. Los tumores pueden desregular la expresión de proteínas de puntos de control inmunológico como un importante mecanismo de resistencia inmune.

Las células T han sido el foco principal de los esfuerzos para manipular terapéuticamente la inmunidad antitumoral endógena debido a i) su capacidad para el reconocimiento selectivo de péptidos derivados de proteínas en todos los compartimentos celulares; ii) su capacidad para reconocer y destruir directamente células que expresan antígenos

(mediante células T efectoras CD8+; también conocidas como linfocitos T citotóxicos (CTL)); y iii) su capacidad para orquestar diversas respuestas inmunitarias mediante células T auxiliares CD4+, que integran mecanismos efectores adaptativos e innatos.

5 En el ámbito clínico, el bloqueo de los puntos de control inmunológico, que da como resultado la amplificación de las respuestas de las células T específicas de antígeno, ha demostrado ser un enfoque prometedor en la terapia contra el cáncer humano.

La inmunidad mediada por células T incluye múltiples pasos secuenciales, cada uno de los cuales está regulado por señales estimulantes e inhibitoras de contrapeso para optimizar la respuesta. Si bien casi todas las señales inhibitoras de la respuesta inmunitaria modulan en última instancia las vías de señalización intracelular, muchas se inician a través de receptores de membrana, cuyos ligandos están unidos a la membrana o son solubles (citoquinas). Si bien los receptores y ligandos coestimuladores e inhibitoras que regulan la activación de las células T con frecuencia no se sobreexpresan en los cánceres en comparación con los tejidos normales, los ligandos y receptores inhibitoras que regulan las funciones efectoras de las células T en los tejidos comúnmente se sobreexpresan en células tumorales o en células no transformadas asociadas con el microambiente tumoral. Las funciones de los puntos de control inmunes del ligando-receptor soluble y unido a la membrana se pueden modular utilizando anticuerpos agonistas (para las vías coestimuladoras) o anticuerpos antagonistas (para las vías inhibitoras). Por lo tanto, a diferencia de la mayoría de los anticuerpos actualmente aprobados para la terapia contra el cáncer, los anticuerpos que bloquean los puntos de control inmunológico no se dirigen directamente a las células tumorales, sino que se dirigen a los receptores de linfocitos o sus ligandos para mejorar la actividad antitumoral endógena. [Véase Pardoll, (abril de 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64].

Ejemplos de puntos de control inmunológico (ligandos y receptores), algunos de los cuales están sobreexpresados selectivamente en diversos tipos de células tumorales, que son candidatos para el bloqueo incluyen PD1 (proteína 1 de muerte celular programada); PDL1 (ligando de PD1); BTLA (atenuador de linfocitos B y T); CTLA4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos); TIM3 (proteína 3 de membrana de células T); LAG3 (gen 3 de activación de linfocitos); TIGIT (inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM); y Receptores Inhibidores Asesinos, que se pueden dividir en dos clases con base en sus características estructurales: i) receptores similares a inmunoglobulinas de células asesinas (KIRs) y ii) receptores de lectina tipo C (miembros de la familia de receptores transmembrana de tipo II). En la literatura se han descrito otros puntos de control inmunológico menos bien definidos, incluidos tanto receptores (por ejemplo el receptor 2B4 (también conocido como CD244)) como ligandos (por ejemplo ciertos ligandos inhibitoras de la familia B7, como B7-H3 (también conocido como CD276) y B7-H4 (también conocido como B7-S1, B7x y VCTN1)). [Véase Pardoll, (abril de 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64].

La presente invención contempla el uso de los inhibidores de función $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrita en el presente documento en combinación con inhibidores de los receptores y ligandos de puntos de control inmunológico antes mencionados, así como receptores y ligandos de puntos de control inmunológico aún por describir. Actualmente están aprobados ciertos moduladores de los puntos de control inmunológico y muchos otros están en desarrollo. Cuando se aprobó para el tratamiento del melanoma en 2011, el anticuerpo monoclonal CTLA4 totalmente humanizado ipilimumab (YERVOY; Bristol-Myers Squibb) se convirtió en el primer inhibidor de puntos de control inmunológico en recibir aprobación regulatoria en los EE. UU. Las proteínas de fusión que comprenden CTLA4 y un anticuerpo (CTLA4-Ig; abatacept (ORENCIA; Bristol-Myers Squibb)) se han utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide, y se ha demostrado que otras proteínas de fusión son eficaces en pacientes con trasplante renal que están sensibilizados a Virus de Epstein Barr. La siguiente clase de inhibidores de puntos de control inmunológico que recibió la aprobación regulatoria fue contra PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2. Los anticuerpos anti-PD1 aprobados incluyen nivolumab (OPDIVO; Bristol-Myers Squibb) y pembrolizumab (KEYTRUDA; Merck) para diversos cánceres, incluido el carcinoma de células escamosas, el linfoma de Hodgkin clásico y el carcinoma urotelial. Los anticuerpos anti-PDL1 aprobados incluyen avelumab (BAVENCIO, EMD Serono & Pfizer), atezolizumab (TECENTRIQ; Roche/Genentech) y durvalumab (IMFINZI; AstraZeneca) para ciertos cánceres, incluido el carcinoma urotelial. Si bien no existen tratamientos aprobados dirigidos a TIGIT o sus ligandos CD155 y CD112, los que están en desarrollo incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), MTIG7192A/RG6058 (Roche/Genentech) y OMP-31M32 (OncoMed).

En un aspecto de la presente invención, los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ reivindicados se combinan con un agente inmunooncológico que es (i) un agonista de un receptor estimulador (incluido un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibitora (incluida una coinhibitoria) en las células T, ambos de los cuales dan como resultado la amplificación de las respuestas de las células T específicas de antígeno. Algunas de las moléculas estimulantes e inhibitoras son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), B7-H6, y B7-H7 (HLA2). Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia de moléculas de TNF que se unen a miembros de la familia de receptores de TNF cognados, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT13R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotóxina α /TNF13, TNFR2, TNFa, LT13R, Linfotóxina α 1132, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es una citoquina que inhibe la activación de células T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF, y otras citoquinas inmunosupresoras) o una citoquina que estimula la activación de células T, para estimular una respuesta inmune.

5 En un aspecto, las respuestas de las células T pueden estimularse mediante una combinación de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ divulgados y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de células T (por ejemplo inhibidores de puntos de control inmunitarios) tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectin 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, y TIM-4, y/o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de las células T tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD2. Otros
10 agentes que se pueden combinar con los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención para el tratamiento del cáncer incluyen antagonistas de receptores inhibidores de células NK o agonistas de receptores activadores de células NK. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con antagonistas de KIR, tal como lirilumab.

15 Aún otros agentes para terapias de combinación incluyen agentes que inhiben o agotan los macrófagos o monocitos, incluidos, pero no limitados a, antagonistas de CSF-1R tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R que incluyen RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13/169264; WO14/036357).

20 En otro aspecto, los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ divulgados se pueden usar con uno o más de agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes bloqueadores que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de células T antitumorales, agentes que superan distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (por ejemplo bloquean la participación del receptor inhibidor (por ejemplo interacciones PD-L1/PD-1), agotar o inhiben las Treg (por ejemplo usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo daclizumab) o mediante agotamiento *ex vivo* de las perlas anti-CD25), o revierten/previene la anergia o el agotamiento de las células T) y agentes que desencadenan la
25 activación inmune innata y/o la inflamación en los sitios del tumor.

En un aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4, tal como un anticuerpo antagonista de CTLA-4. Los anticuerpos CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo, YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

30 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-1. Los anticuerpos PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). El agente inmunooncológico también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque se ha cuestionado su especificidad para la unión a PD-1. Otro enfoque para direccionar el receptor PD-1 es la proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado a la porción Fc de IgG1, llamada AMP-224.

35 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-L1. Los anticuerpos PD-L1 adecuados incluyen, por ejemplo, TECENTRIQ (atezolizumab; MPDL3280A; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), y MSB0010718C (WO2013/79174).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3, tal como un anticuerpo antagonista de LAG-3. Los anticuerpos LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

40 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD137 (4-1BB), tal como un anticuerpo agonista de CD137. Los anticuerpos CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (WO12/32433).

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de GITR, tal como un anticuerpo agonista de GITR. Los anticuerpos GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) y MK-4166 (WO11/028683).

45 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de OX40, tal como un anticuerpo agonista de OX40. Los anticuerpos OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de OX40L, tal como un anticuerpo antagonista de OX40. Los antagonistas de OX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (WO06/029879).

50 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD40, tal como un anticuerpo agonista de CD40. En aún otra realización, el agente inmunooncológico es un antagonista de CD40, tal como un anticuerpo antagonista de CD40. Los anticuerpos CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD27, tal como un anticuerpo agonista de CD27. Los anticuerpos CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varilumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es MGA271 (a B7H3) (WO11/109400).

La presente invención abarca sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Enfermedades metabólicas y cardiovasculares. También se describen en el presente documento métodos para tratar y/o prevenir ciertas enfermedades, trastornos y afecciones cardiovasculares y/o metabólicas, así como trastornos asociados con los mismos, con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y al menos un agente terapéutico o de diagnóstico adicional.

5 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles en terapia de combinación para el tratamiento de la hipercolesterolemia (y también de la aterosclerosis) incluyen estatinas (por ejemplo CRESTOR, LESCOL, LIPITOR, MEVACOR, PRAVACOL, y ZOCOR), que inhiben la síntesis enzimática de colesterol; resinas de ácidos biliares (por ejemplo, COLESTID, LO-CHOLEST, PREVALITE, QLTESTRAN, y WELCHOL), que secuestran el colesterol y previenen su absorción; ezetimiba (ZETIA), que bloquea la absorción de colesterol; ácido fibrótico (por ejemplo TRICOR), que reduce los triglicéridos y puede aumentar modestamente el HDL; niacina (por ejemplo NIACOR), que reduce modestamente el colesterol LDL y los triglicéridos; y/o una combinación de los antes mencionados (por ejemplo VYTORIN (ezetimiba con simvastatina). Tratamientos alternativos para el colesterol que pueden ser candidatos para su uso en combinación con los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en el presente documento incluyen diversos suplementos y hierbas (por ejemplo ajo, policosanol y guggul).

15 La presente invención abarca sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Trastornos relacionados con el sistema inmunológico e inflamatorio. También se describen en el presente documento métodos para tratar y/o prevenir enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con el sistema inmunológico; y enfermedades, trastornos y afecciones que tienen un componente inflamatorio; con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y al menos un agente terapéutico o de diagnóstico adicional.

20 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles en terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno y otros derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclicico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofenico y tiopropofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, 25 tolmetin, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona). Otras combinaciones incluyen inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Otros agentes activos para combinación incluyen esteroides tales como prednisolona, prednisona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona o hidrocortisona. Tal combinación puede ser especialmente ventajosa ya que uno o más efectos adversos del esteroide pueden reducirse o incluso eliminarse reduciendo gradualmente la dosis de esteroide requerida.

35 Ejemplos adicionales de agentes activos que pueden usarse en combinaciones para tratar, por ejemplo, artritis reumatoide, incluyen fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas (CSAIDs); anticuerpos o antagonistas de, otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-10, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF, o PDGF.

40 Combinaciones particulares de agentes activos pueden interferir en diferentes puntos de la cascada autoinmune e inflamatoria posterior, e incluyen antagonistas del TNF tales como anticuerpos contra el TNF quiméricos, humanizados o humanos, REMICADE, fragmentos de anticuerpos anti-TNF (por ejemplo CDP870) y receptores de TNF p55 o p75 solubles, sus derivados, p75TNFR1gG (ENBREL.) o p55TNFR1gG (LENERCEPT), receptor de IL-13 soluble (sIL-13), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNF α (TACE); de manera similar, inhibidores de IL-1 (por ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1) pueden ser eficaces. Otras combinaciones incluyen 45 interleucina 11, anti-P7 y ligando de glicoproteína p-selectina (PSGL). Otros ejemplos de agentes útiles en combinación con los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en el presente documento incluyen interferón-131a (AVONEX); interferón-131b (BETASERON); copaxona; oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; clabribina; y anticuerpos contra, o antagonistas de, otras citoquinas o factores de crecimiento humanos (por ejemplo, anticuerpos contra el ligando CD40 y CD80).

50 Enfermedades microbianas. También se divulgan en el presente documento métodos para tratar y/o prevenir enfermedades, trastornos y afecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias, así como trastornos asociados con los mismos, con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ y al menos un agente terapéutico o de diagnóstico adicional (por ejemplo, uno o más agentes antivirales y/o uno o más agentes no asociados con la terapia viral).

55 Dicha terapia de combinación incluye agentes antivirales direccionados a diversas etapas del ciclo de vida viral y que tienen diferentes mecanismos de acción, incluidos, pero no limitados a, los siguientes: inhibidores de la desprotección viral (por ejemplo, amantadina y rimantidina); inhibidores de la transcriptasa inversa (por ejemplo aciclovir, zidovudina y lamivudina); agentes que se dirigen a la integrasa; agentes que bloquean la unión de factores de transcripción al ADN viral; agentes (por ejemplo moléculas antisentido) que afectan la traducción (por ejemplo fomivirsen); agentes

que modulan la función de traducción/ribozima; inhibidores de la proteasa; moduladores del ensamblaje viral (por ejemplo rifampicina); antirretrovirales tales como, por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (por ejemplo, azidotimidina (AZT), ddI, ddC, 3TC, d4T); inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo efavirenz, nevirapina); inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; y agentes que previenen la liberación de partículas virales (por ejemplo zanamivir y oseltamivir). El tratamiento y/o la prevención de ciertas infecciones virales (por ejemplo, VIH) implican frecuentemente un grupo ("cóctel") de agentes antivirales.

Otros agentes antivirales contemplados para su uso en combinación con un inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: abacavir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_inhibitor ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, diversos interferones (por ejemplo peginterferón alfa-2a), lopinavir, lorigida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nexavir, penciclovir, peramivir, pleconaril, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, ritonavir, piramidina, saquinavir, estavudina, telaprevir, tenofovir, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, TRUVADA, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, y zalcitabina.

La presente invención contempla el uso de los inhibidores de la función de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descrita en el presente documento en combinación con agentes antiparasitarios. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, tiabendazol, pamoato de pirantel, mebendazol, prazicuantel, niclosamida, bitionol, oxamniquina, metrifonato, ivermectina, albendazol, eflornitina, melarsoprol, pentamidina, benzonidazol, nifurtimox y nitroimidazol. El experto conoce otros agentes que pueden resultar útiles para el tratamiento de trastornos parasitarios.

Realizaciones de la presente invención contemplan el uso de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en el presente documento en combinación con agentes útiles en el tratamiento o prevención de trastornos bacterianos. Los agentes antibacterianos se pueden clasificar de diversas maneras, incluso con base en el mecanismo de acción, con base en la estructura química y con base en el espectro de actividad. Ejemplos de agentes antibacterianos incluyen aquellos que se dirigen a la pared celular bacteriana (por ejemplo cefalosporinas y penicilinas) o la membrana celular (por ejemplo polimixinas), o interfieren con enzimas bacterianas esenciales (por ejemplo sulfonamidas, rifamicinas y quinolinas). La mayoría de los agentes antibacterianos que se dirigen a la síntesis de proteínas (por ejemplo tetraciclinas y macrólidos) son bacteriostáticos, mientras que agentes tales como los aminoglucósidos son bactericidas. Otro medio de clasificar los agentes antibacterianos se basa en su especificidad objetivo; Los agentes de "espectro estrecho" se dirigen a tipos específicos de bacterias (por ejemplo, bacterias Gram-positivas tales como los estreptococos), mientras que los agentes de "amplio espectro" tienen actividad contra un rango más amplio de bacterias. La persona con experiencia conoce los tipos de agentes antibacterianos que son apropiados para su uso en infecciones bacterianas específicas.

Realizaciones de la presente invención contemplan el uso de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ descritos en el presente documento en combinación con agentes útiles en el tratamiento o prevención de trastornos fúngicos. Los agentes antifúngicos incluyen polienos (por ejemplo anfotericina, nistatina y pimaricina); azoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol y ketoconazol); allilaminas (por ejemplo, naftifina y terbinafina) y morfollinas (por ejemplo, amorolfina); y antimetabólicos (por ejemplo 5-fluorocitosina).

La presente invención abarca sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de los agentes (y miembros de las clases de agentes) establecidos anteriormente.

Dosificación

Los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención se pueden administrar a un sujeto en una cantidad que depende, por ejemplo, del objetivo de la administración (por ejemplo, el grado de resolución deseado); la edad, peso, sexo y salud y condición física del sujeto al que se le está administrando la formulación; la vía de administración; y la naturaleza de la enfermedad, trastorno, afección o síntoma de la misma. El régimen de dosificación también puede tener en cuenta la existencia, naturaleza y alcance de cualquier efecto adverso asociado con los agentes que se administran. Las cantidades de dosificación y los regímenes de dosificación eficaces se pueden determinar fácilmente a partir de, por ejemplo, ensayos de seguridad y de aumento de dosis, estudios *in vivo* (por ejemplo, modelos animales) y otros métodos conocidos por el experto en la técnica.

En general, los parámetros de dosificación dictan que la cantidad de dosificación sea menor que una cantidad que podría ser irreversiblemente tóxica para el sujeto (la dosis máxima tolerada (MTD)) y no menor que una cantidad requerida para producir un efecto mensurable en el sujeto. Dichas cantidades están determinadas, por ejemplo, por los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados con ADME, teniendo en cuenta la vía de administración y otros factores.

Una dosis efectiva (ED) es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta terapéutica o efecto deseado en alguna fracción de los sujetos que lo toman. La "dosis eficaz media" o ED50 de un agente es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta terapéutica o efecto deseado en el 50% de la población a la que se administra. Aunque la ED50 se utiliza habitualmente como medida de la expectativa razonable del efecto de un agente,

no es necesariamente la dosis que un médico podría considerar apropiada teniendo en cuenta todos los factores relevantes. Por lo tanto, en algunas situaciones el monto efectivo es mayor que la ED50 calculada, en otras situaciones el monto efectivo es menor que la ED50 calculada, y en todavía otras situaciones la cantidad efectiva es el mismo que la ED50 calculada.

5 Además, una dosis eficaz de los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ de la presente invención pueden ser una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis a un sujeto, produce un resultado deseado en relación con un sujeto sano. Por ejemplo, para un sujeto que experimenta un trastorno particular, una dosis eficaz puede ser aquella que mejore un parámetro de diagnóstico, medida, marcador y similares de ese trastorno en al menos aproximadamente un 5%, al menos aproximadamente un 10%, al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o más del 90%, donde 100% se define como el parámetro, medida, marcador y similares de diagnóstico exhibidos por un sujeto normal.

10 En ciertas realizaciones, los inhibidores de $A_{2A}R/A_{2B}R$ contemplados en la presente invención se pueden administrar (por ejemplo, por vía oral) a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

15 Para la administración de un agente oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de tabletas, cápsulas y similares que contienen de 1.0 a 1000.0 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, y 1000.0 miligramos del ingrediente activo.

20 En ciertas realizaciones, la dosificación del inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$ deseado está contenido en una "forma de dosificación unitaria". La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del inhibidor de $A_{2A}R/A_{2B}R$, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes adicionales, suficiente para producir el efecto deseado. Se apreciará que los parámetros de una forma de dosificación unitaria dependerán del agente particular y del efecto que se desea lograr.

Kits

25 La presente invención también contempla kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, y composiciones farmacéuticas del mismo. Los kits generalmente tienen la forma de una estructura física que alberga varios componentes, como se describe a continuación, y se pueden utilizar, por ejemplo, para practicar los métodos descritos anteriormente.

30 Un kit puede incluir uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento (proporcionados, por ejemplo, en un contenedor estéril), que puede estar en forma de una composición farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en una forma que esté lista para su uso (por ejemplo, una tableta o cápsula) o en una forma que requiera, por ejemplo, reconstitución o dilución (por ejemplo, un polvo) antes de la administración. Cuando los compuestos descritos en el presente documento están en una forma que necesita ser reconstituida o diluida por un usuario, el kit también puede incluir diluyentes (por ejemplo, agua esterilizada), tampones, excipientes farmacéuticamente aceptables y similares, empacados con o por separado de los compuestos descritos en el presente documento. Cuando se contempla una terapia de combinación, el kit puede contener los diversos agentes por separado o pueden estar ya combinados en el kit. Cada componente del kit puede estar incluido dentro de un contenedor individual, y todos los distintos contenedores pueden estar dentro de un solo empaque. Un kit de la presente invención puede diseñarse para las condiciones necesarias para mantener adecuadamente los componentes alojados en el mismo (por ejemplo, refrigeración o congelación).

35 Un kit puede contener una etiqueta o insertos de empaque que incluya información de identificación de los componentes que contiene e instrucciones para su uso (por ejemplo parámetros de dosificación, farmacología clínica de los ingredientes activos, incluidos el mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia, efectos adversos, contraindicaciones). Las etiquetas o insertos pueden incluir información del fabricante, tal como números de lote y fechas de vencimiento. La etiqueta o el inserto de empaque puede estar, por ejemplo, integrado en la estructura física que aloja los componentes, contenido por separado dentro de la estructura física o fijado a un componente del kit (por ejemplo, una ampolla, tubo o vial).

40 Las etiquetas o insertos pueden incluir adicionalmente, o incorporarse en, un medio legible por ordenador, tal como un disco (por ejemplo, disco duro, tarjeta, disco de memoria), disco óptico tal como CD- o DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, cinta magnética, o un medio de almacenamiento eléctrico tal como RAM y ROM o híbridos de estos tales como medios de almacenamiento magnético/óptico, medios FLASH o tarjetas de tipo memoria. En algunas realizaciones, las instrucciones reales no están presentes en el kit, pero se proporcionan medios para obtener las instrucciones desde una fuente remota, por ejemplo, a través de Internet.

45 Parte experimental

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo hacer y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni pretenden representar que los experimentos a continuación se realizaron o que son todos los experimentos que se pueden realizar. Debe entenderse que las descripciones de ejemplo escritas en tiempo presente no se realizaron necesariamente, sino que las descripciones se pueden realizar para generar datos y similares de la naturaleza descrita en ellas. Se han hecho esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados Celsius (°C) y la presión está en o cercana a atmosférica. Se utilizan abreviaturas estándar, incluidas las siguientes: wt = tipo salvaje; pb = par(es) de bases; kb = kilobase(s); nt = nucleótido(s); aa = aminoácido(s); s o seg = segundo(s); min = minuto(s); h o hr = hora(s); ng = nanogramo; µg = microgramo; mg = miligramo; g = gramo; kg = kilogramo; dl o dL = decilitro; µl o µL = microlitro; mL o mL = mililitro; 1 o L = litro; µM = micromolar; mM = milimolar; M = molar; kDa = kilodalton; i.m. = intramuscular(mente); i.p. = intraperitoneal(mente); SC o SQ = subcutánea(mente); QD = diario; BID = dos veces al día; QW = semanal; QM = mensual; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; BW = peso corporal; U = unidad; ns = no estadísticamente significativo; PBS = solución salina tamponada con fosfato; IHC = inmunohistoquímica; DMEM = Modificación de Dulbecco del Medio Eagle; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético.

Materiales y métodos

Se usaron los siguientes materiales y métodos generales, cuando se indique, o pueden usarse en los ejemplos siguientes:

Los métodos estándar en biología molecular se describen en la literatura científica (véase, por ejemplo, Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; and Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, N.Y., que describe clonación en células bacterianas y mutagénesis del ADN (Vol. 1), clonación en células de mamíferos y levaduras (Vol. 2), glicoconjugados y expresión de proteínas (Vol. 3), y bioinformática (Vol.4)).

La literatura científica describe métodos para la purificación de proteínas, incluyendo inmunoprecipitación, cromatografía, electroforesis, centrifugación y cristalización, así como análisis químicos, modificación química, modificación postraduccional, producción de proteínas de fusión y glicosilación de proteínas (véase, por ejemplo, Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY).

Están disponibles paquetes de software y bases de datos para determinar, por ejemplo, fragmentos antigénicos, secuencias líder, plegamiento de proteínas, dominios funcionales, sitios de glicosilación y alineamientos de secuencias (véase, por ejemplo, GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); y DeCypher™ (TimeLogic Corp., Crystal Bay, NV).

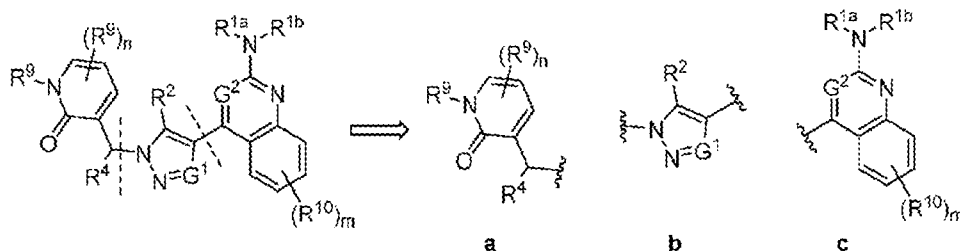
La literatura está repleta de ensayos y otras técnicas experimentales que pueden servir como base para la evaluación de los compuestos descritos en el presente documento.

Ejemplos

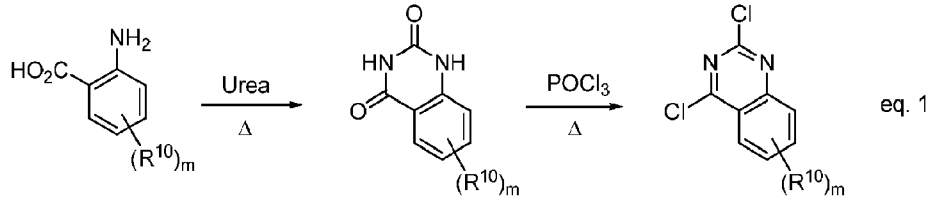
Métodos generales para la preparación de compuestos de las reivindicaciones

Los expertos en la técnica reconocerán que existe una variedad de métodos disponibles para preparar las moléculas representadas en las reivindicaciones. En general, los métodos útiles para sintetizar compuestos representados en las reivindicaciones consisten en cuatro partes, que pueden realizarse en cualquier orden:

Conexión de los fragmentos a y b (o formación de la fracción a-b-c a través de ciclización del anillo b), conexión de los fragmentos b y c (o formación de la fracción a-b-c a través de ciclización del anillo b) y modificación de los grupos funcionales presentes en todos los fragmentos. La desconexión retrosintética de los compuestos de la invención en fragmentos a-c útiles para la construcción de los compuestos se muestra a continuación:

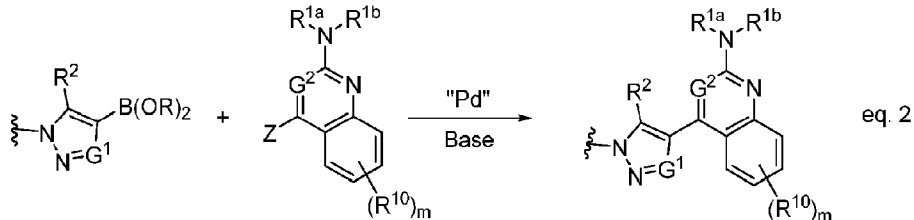


Varios métodos para la preparación de los compuestos reivindicados son de ejemplo (ec. 1-5). La ecuación 1 demuestra un método para sintetizar un fragmento c funcionalizado apropiadamente. En el caso de la ec. 1, los ácidos 2-aminobenzoicos fácilmente disponibles se convierten en quinazolininas mediante condensación con urea seguida de tratamiento con cloruro de fosforilo.

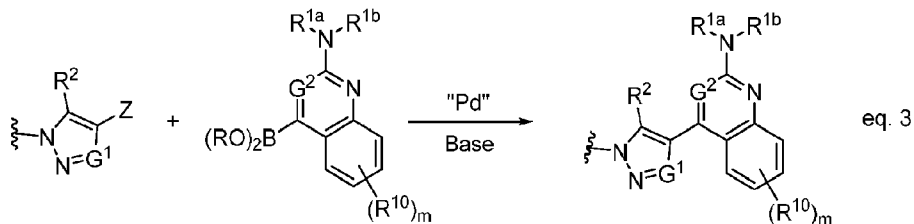


Alternativamente, se conoce una amplia variedad de métodos en la técnica para la formación de anillos de quinazolina y quinolina (véase por ejemplo Joule et al., "Heterocyclic Chemistry", Chapman & Hall, New York, o "Synthesis of Quinazolines" en <http://www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/benzo-fused/quinazolines.shtm>).

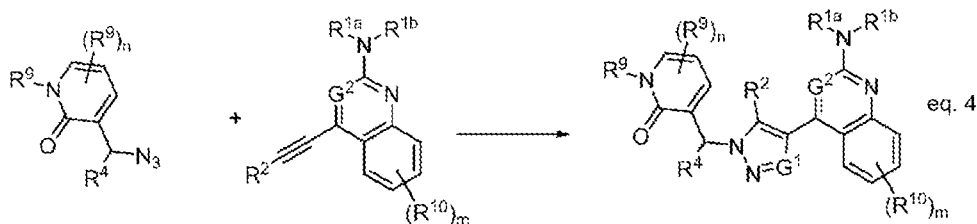
10 La ecuación dos demuestra un método para formar el enlace entre fragmentos b y c a través de una reacción de Suzuki. En el caso de la ec. 2, Z puede elegirse de un grupo apropiado tal como Cl, Br, I, OTf, etc., y -B(OR)₂ es un ácido o éster borónico y el acoplamiento está mediado por un catalizador de metal de transición, preferiblemente paladio con un ligando apropiado.



15 El acoplamiento puede ser asistido por el uso de una base orgánica o inorgánica, y se conoce en la técnica una amplia variedad de condiciones para facilitar el acoplamiento Suzuki. La funcionalización de las parejas de acoplamiento también se puede revertir como se ejemplifica en la ec. 3. Los expertos en la técnica reconocerán que existen otras combinaciones posibles que también darán como resultado el producto deseado. La formación del enlace entre los fragmentos b y c pueden tener lugar antes o después de la formación de la conexión entre los fragmentos a y b, y los grupos pueden modificarse además antes o después de la conexión de los segmentos c y b.



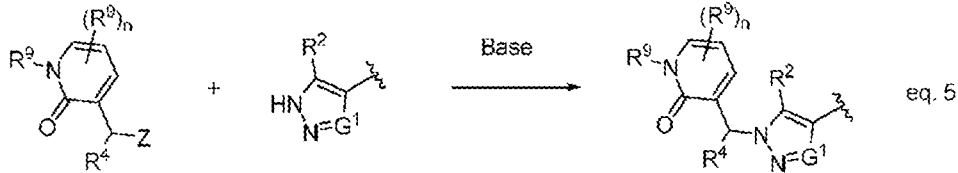
20 Alternativamente, el fragmento b puede formarse por cicloadición entre los fragmentos a y c mediante una cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen de azida-alquino (Ecuación cuatro). En el caso de la ec. 4, los fragmentos a y c funcionalizados apropiadamente se pueden combinar entre sí en la reacción de cicloadición entre una azida y un alquino. La reacción puede facilitarse mediante el uso de un catalizador de cobre u otro catalizador.



30 En el caso de que el fragmento b es un triazol, el anillo también se puede sintetizar mediante una adición mediada por paladio de azida sódica a haluros de alqueno (Barluenga et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 6893-6896), la adición catalizada por Amberlyst-15 de una azida a un nitroalqueno (Zhang et al., *Synthesis*, 2016, 48, 131-135), la cicloadición oxidativa mediada por I₂/TBPB de N-tosilhidrozonas con anilinas (Cai et al., *Org. Lett.*, 2014, 16, 5108-5111), y una serie de otros métodos (véase "Synthesis of 1,2,3-triazoles" en www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/benzotriazoles.shtm).

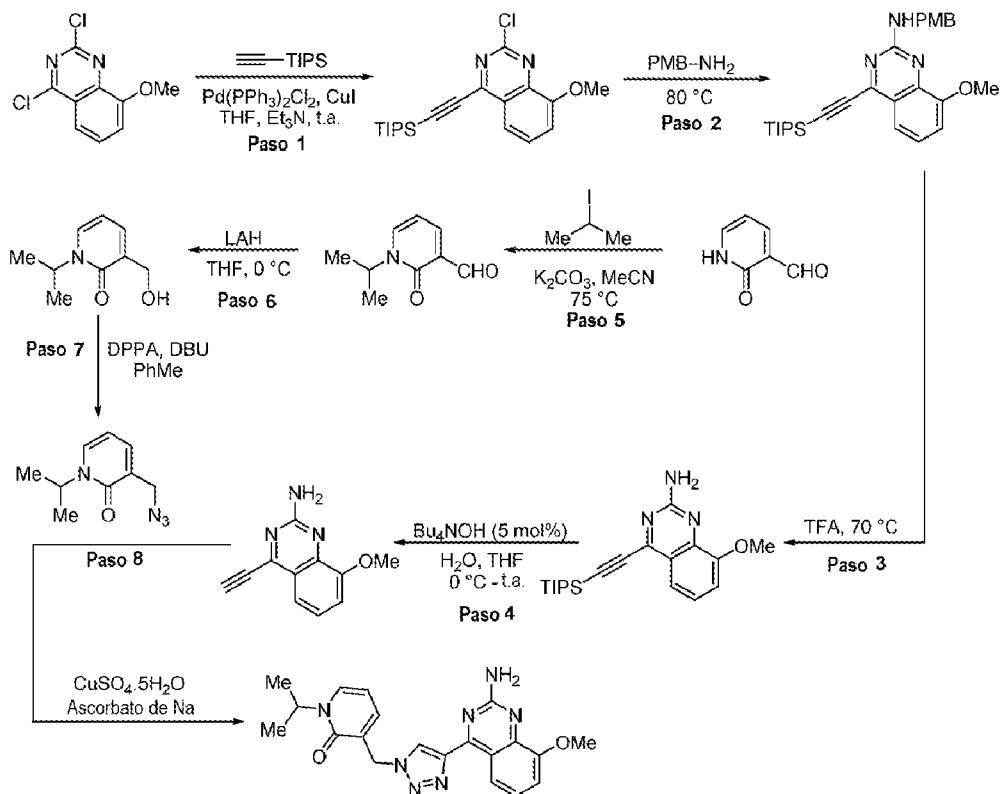
chemistry.org/synthesis/heterocycles/1,2,3-triazoles.shtm). Un experto en la técnica entenderá que existe una amplia variedad de métodos disponibles para efectuar esta transformación.

- 5 La ecuación cinco demuestra un método para formar el enlace entre fragmentos a y b mediante alquilación. En el caso de la ec. 5, Z es un electrófilo apropiado tal como Cl, Br, I, OTf, etc. y el acoplamiento está mediado por una base orgánica o inorgánica. Para la preparación más eficiente de cualquier compuesto particular de la invención, un experto en la técnica reconocerá que el momento y el orden de conexión de los fragmentos y la modificación de la funcionalidad presente en cualquiera de los fragmentos pueden variar en la preparación de cualquier compuesto determinado.



- 10 Se han utilizado diversos métodos descritos anteriormente para preparar compuestos de la invención, algunos de los cuales se ejemplifican en los ejemplos.

Ejemplo 1: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



- 15 Paso 1: Se suspendió dicloruro de quinazolina (100 g, 437 mmol) en 880 mL de THF seco. A esto se le añadió TIPS-acetileno (98 mL, 437 mmol) y Et₃N (183 mL, 1.3 moles). La suspensión resultante se desgasificó durante 15 min. Después de la desgasificación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición de CuI (2.5 g, 13 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.6 g, 6.6 mmol). Luego, la reacción se agitó durante 8 h, bajo nitrógeno, elevándose lentamente hasta temperatura ambiente (Nota: no se eliminó el baño de hielo, en lugar de ello se dejó que se derritiera y se calentara hasta temperatura ambiente). El sólido se separó por filtración y se lavó con 100 mL de THF. El filtrado combinado se lavó con 1:1 NH₄Cl/NH₄OH (3 × 200 mL), secado sobre Na₂SO₄, se concentró y se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.
- 20

Paso 2: El producto crudo del paso 1 se disolvió en una mezcla de 100 mL de THF y PMB-NH₂ (144 mL, 1.1 mol) y se calentó a 80 °C durante 2.5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 600 mL de EtOAc y 150

mL de H₂O. La capa orgánica se separó y posteriormente se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (2 x 400 mL) y 200 mL de salmuera. La capa orgánica así obtenida se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

5 Paso 3: El material crudo del paso 2 se suspendió en 335 mL de TFA y se calentó hasta reflujo durante 12 h. Primero se destilaron aproximadamente 250 mL de TFA, seguido de una codestilación con CH₂Cl₂ (2 x 300 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió 1 L de CH₂Cl₂ y 1 L de NaHCO₃ saturado y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó, se agitó con 50 g de carbón activado durante 1 h y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se redujo el disolvente a 300 mL y se añadieron gota a gota 2.7 L de heptano. Se obtuvo un precipitado fino que se filtró para obtener 128 g del producto. Una segunda cosecha de las aguas madres proporcionó 12 g adicionales de producto. El producto total, 140 g así obtenidos, contenía alguna impureza desconocida (probablemente polímero PMB). (Nota: la precipitación se realiza con 10% de CH₂Cl₂/heptano. Por ejemplo, disolver 1 g de crudo en 2 mL de CH₂Cl₂ y ajustar al 10% añadiendo heptano).

15 Paso 4: El producto crudo del paso 3 (140 g, 394.4 mmol) se disolvió en 790 mL de THF. A esto se le añadieron 20 mL de H₂O y se enfriaron hasta 0 °C. Una solución acuosa 1.0 M de Bu₄NOH (19.7 mL, 19.7 mmol) se añadió a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 30 min a ta. A la reacción se le añadieron 20 mL de NH₄Cl saturado y 8.0 L de H₂O y se agitó durante 45 min adicionales. El precipitado así formado se filtró, se lavó con 500 mL de H₂O y se secó. El material crudo se trituró con 50% de CH₂Cl₂/hexanos (790 mL) para obtener el producto puro 50.4 g (58% en 4 pasos), pureza 99%.

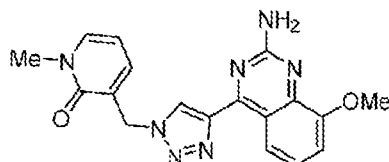
20 Paso 5: Se disolvió 2-hidroxinicotinaldehído (1.89 g, 15.4 mmol, 1 equivalente) en MeCN (45 mL), se añadieron K₂CO₃ (4.3 g, 30.8 mmol, 2 equiv.) y 2-yodopropano (2.3 mL, 23.1 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla resultante se calentó hasta 75 °C hasta que se consumió el material de partida según lo determinado por LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite.[®] y se concentró. El residuo crudo se utilizó sin purificación adicional.

25 Paso 6: Se enfrió una solución de aldehído (1.05 g, 6.4 mmol, 1 equiv.) en THF (30 mL) en un baño de agua con hielo y se añadió LAH (2 M en THF, 3.2 mL, 6.4 mmol, 1 equiv.). Después de 15 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de 0.24 mL de H₂O, seguido de 0.24 mL de NaOH al 10%. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadieron 0.72 mL de H₂O. Se añadió Na₂SO₄ y la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se utilizó sin purificación adicional.

30 Paso 7: A una solución de alcohol (1.03 g, 6.2 mmol, 1 equiv.) en tolueno (8 mL) se le añadió DPPA (1.6 mL, 7.4 mmol, 1.2 equiv.) y DBU (1.1 mL, 7.4 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se purificó directamente mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ dar la azida como un aceite de naranja.

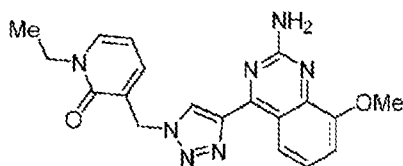
35 Paso 8: Una mezcla de la azida del paso 7 (96 mg, 0.5 mmol, 2 equiv.), alquino de quinazolina del paso 4 (50 mg, 0.25 mmol), pentahidratado de sulfato de cobre (II) (3.3 mg, 0.0125 mmol) y ascorbato de sodio (10 mg, 0.050 mmol), en 2:1 t-BuOH/H₂O (1.2 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color bronce (65 mg, rendimiento del 66%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.16 - 5.01 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.29 (dd, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 6H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₀H₂₁N₇O₂, calculado 392.2, encontrado 392.2.

40 Ejemplo 2: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazo1-1-il]metil]-1-metil-1H-piridin-2-ona



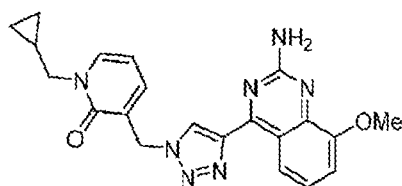
45 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 41 mg de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (ddd, *J* = 6.0, 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.29 (td, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.47 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H). ESI MS [M+H]⁺ para C₁₈H₁₇N₇O₂, calculado 364.2, encontrado 364.1.

Ejemplo 3: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazo1-1-il]metil]-1-etil-1H-piridin-2-ona



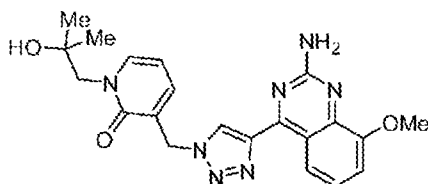
- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 65 mg de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 5.3, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 5H), 1.47 - 1.32 (m, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$, calculado 378.2, encontrado 378.2.

Ejemplo 4: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-(ciclopropilmetil)-1H-piridin-2-ona



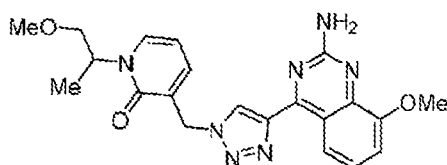
- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 64 mg de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.61 (ddd, $J = 5.4, 3.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.30 (td, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 3.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 0.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 0.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$, calculado 404.2, encontrado 404.2.

- 15 Ejemplo 5: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-piridin-2-ona



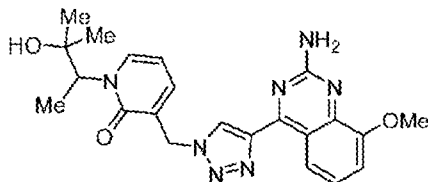
- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 33 mg de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.59 (dd, $J = 5.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.28 (td, $J = 6.7, 2.2$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 422.2, encontrado 422.2.

- 25 Ejemplo 6: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-(2-metoxi-1-metiletil)-1H-piridin-2-ona



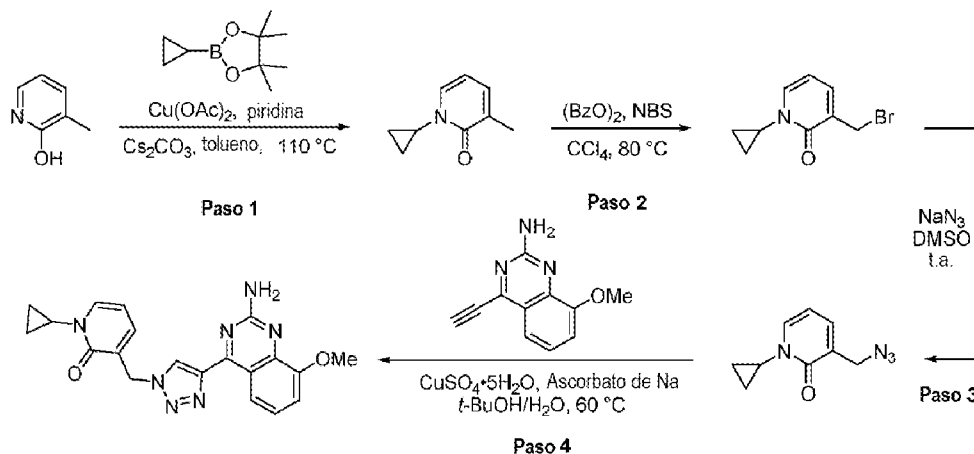
- 30 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 25 mg de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.63 (dt, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.24 - 5.07 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 3.64 (dd, $J = 10.5, 7.9$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 422.2, encontrado 422.2.

Ejemplo 7: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazo1-1-il]metil]-1-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-1H-piridin-2-ona



5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 56 mg de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 436.2, encontrado 436.2.

10 Ejemplo 8: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazo1-1-il]metil]-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona



Paso 1: Una mezcla de 2-hidroxi-3-metilpiridina (2.18 g, 20.0 mmol), acetato de cobre (II) (3.63 g, 20.0 mmol), piridina (4.85 mL, 60.0 mmol), pinacol éster del ácido ciclopropilborónico (6.72 g, 40.0 mmol), carbonato de cesio (3.86 g, 10.0 mmol) y tolueno (40 mL) se agitaron al aire a 110 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió y se añadió EtOAc (100 mL)/agua (100 mL). La mezcla se filtró para eliminar cualquier sólido, lavando la torta de filtración con EtOAc/agua. La mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 50 al 100% en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (1.93 g, 65%).

Paso 2: Se agitó una mezcla desgasificada del producto del paso 1 (1.93 g, 12.9 mmol), peróxido de benzoilo (418 mg, 1.29 mmol, 75% en agua), NBS (2.53 g, 14.2 mmol) y tetracloruro de carbono (250 mL) a 80°C durante 1.5 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 50 al 100% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como una mezcla 1:1 con succinimida. Aceite amarillo (1.87 g, 64% (corregido por succinimida)).

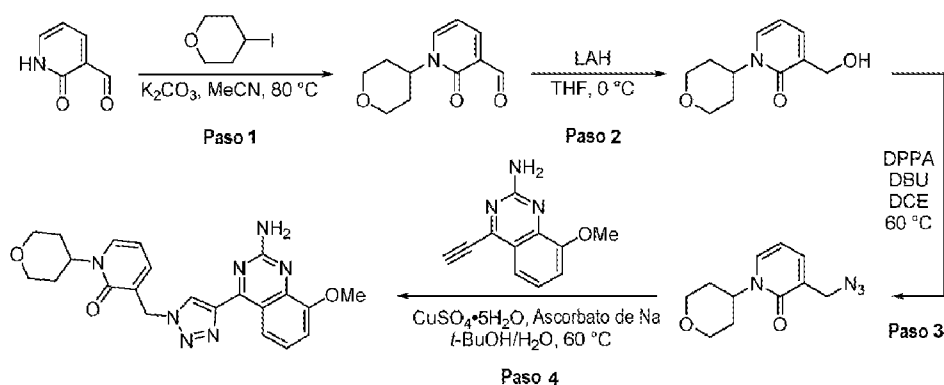
Paso 3: Una mezcla del producto del paso 2 (1.14 g, 5.00 mmol (corregido por succinimida)), azida sódica (360 mg, 6.00 mmol) y DMSO (10 mL) se agitó a t.a. durante 2 horas. Se añadió EtOAc (100 mL) y la mezcla resultante se lavó con agua (4 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 50 al 100% en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (500 mg; 53%).

Paso 4: Una mezcla del producto del paso 3 (86 mg, 0.45 mmol), quinazolina alquino (60 mg, 0.30 mmol), pentahidratado de sulfato de cobre (II) (4 mg, 0.015 mmol), ascorbato de sodio (12 mg, 0.060 mmol), y 2:1 *t*-BuOH/ H_2O (1.2 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (66 mg; 56%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (s, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43

- 3.36 (m, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.90 - 0.82 (m, 2H). ESI MS $[M+H]^+$ para $C_{20}H_{20}N_7O_2$, calculado 390.2, encontrado 390.2.

Ejemplo 9: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-piridin-2-ona

5



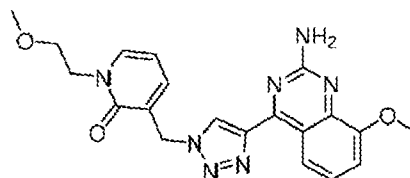
Paso 1: El producto se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1, Paso 5: Se obtuvo un sólido amarillo (316 mg, 10%).

Paso 2: A una solución del producto del paso 1 (316 mg, 1.52 mmol) y THF (7.6 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota LAH (762 μ l, 1.52 mmol, 2 M en THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y se añadió $NaOH_{(ac.)}$ 1 M (380 μ l) se añadió gota a gota a 0 °C. Se añadieron EtOAc (10 mL) y $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (299 mg, 94%).

Paso 3: A una solución del producto del paso 2 (299 mg, 1.43 mmol), DPPA (339 μ l, 1.57 mmol) y DCE (1.4 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota DBU (235 μ l, 1.57 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (24 mg, 7%).

Paso 4: El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 a partir de los correspondientes derivados de azida y alquino: se obtiene un sólido amarillo (22 mg, 59%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H). ESI MS $[M+H]^+$ para $C_{22}H_{24}N_7O_3$, calculado 434.2, encontrado 434.2.

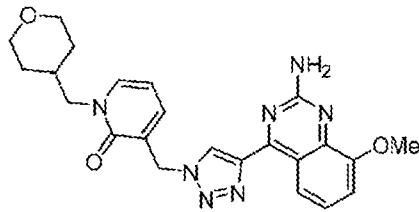
Ejemplo 10: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-(2-metoxietil)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.40 - 6.19 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.21 (s, 3H). ESI MS $[M+H]^+$ para $C_{20}H_{21}N_7O_3$, calculado 408.2, encontrado 408.2.

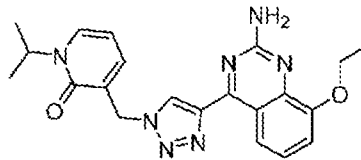
Ejemplo 11: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-1H-piridin-2-ona

30



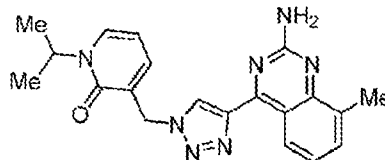
5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.97 - 6.73 (m, 2H), 6.34 - 6.16 (m, 1H), 5.59 - 5.41 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 448.2, encontrado 448.2.

Ejemplo 12: 3-[[4-(2-Amino-8-etoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



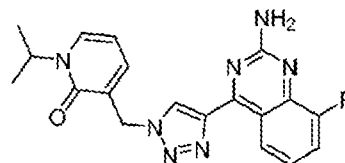
10 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.09 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$, calculado 406.2, encontrado 406.2.

15 Ejemplo 13: 3-[[4-(2-Amino-8-metil-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



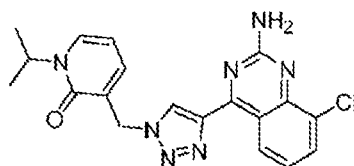
20 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 80 mg de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.48 (dt, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.35 (td, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.39 - 1.18 (m, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$, calculado 376.2, encontrado 376.2.

Ejemplo 14: 3-[[4-(2-Amino-8-fluoro-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



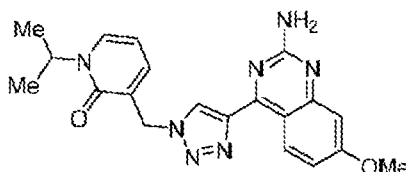
25 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.38 - 6.23 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.07 (h, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$, calculado 380.2, encontrado 380.1.

30 Ejemplo 15: 3-[[4-(2-Amino-8-cloro-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 6.40 - 6.27 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.22 - 4.96 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$, calculado 396.1, encontrado 396.1.

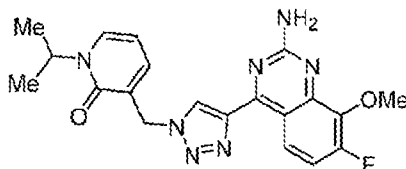
Ejemplo 16: 3-[[4-(2-Amino-7-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



10 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 54 mg de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (dd, $J = 9.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.92 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.83 (q, $J = 3.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.35 (td, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.23 - 4.95 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.29 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$, calculado 392.2, encontrado 392.2.

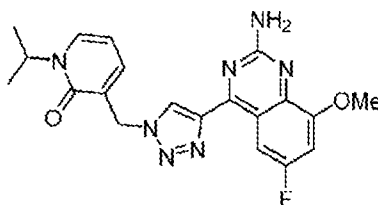
Ejemplo 17: 3-[[4-(2-Amino-7-fluoro-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H 1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona

15



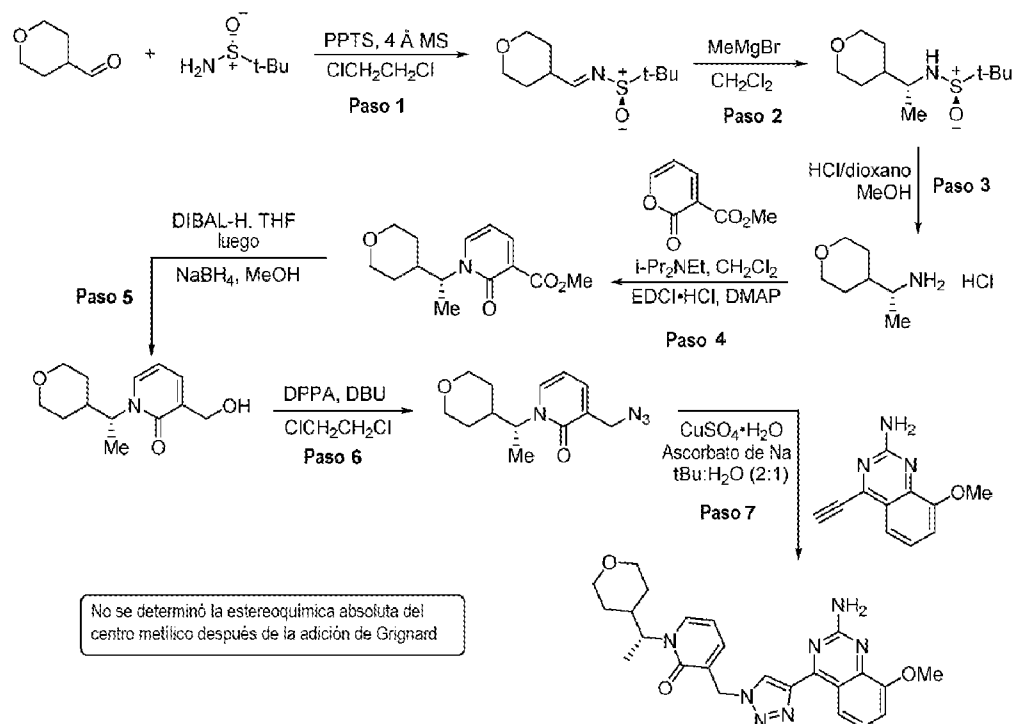
20 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 100 mg de un sólido de color naranja. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 - 8.87 (m, 1H), 8.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.09 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.29 (dd, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_2$, calculado 410.2, encontrado 410.1.

Ejemplo 18: 3-[[4-(2-Amino-6-fluoro-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



25 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.74 (s, 1 H), 8.43 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 6.35 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.92 (s, 3 H), 1.28 (d, $J = 8$ Hz, 6 H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_7\text{O}_2$, calculado 410.2, encontrado 410.3.

30 Ejemplo 19: 1-[(R)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



Paso 1: Se cargó un matraz de fondo redondo con 18 g de 4 Å MS. A este matraz se le añadió tetrahidropiran-4-carbaldehído (6.0 g, 52.3 mmol), (*R*)-(-)-*t*-butilsulfinamida (7.65 g, 63.2 mmol) y 75 mL de dicloroetano y se agitó durante 10 min en atmósfera de N₂ seguido de la adición de piridinio *p*-toluenosulfonato (661.3 mg, 2.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido formado se filtró y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado *N*-sulfinil imina (7.5 g, 65%).

Paso 2: a una solución de la *N*-sulfinil imina (7.5 g, 34.4 mmol) obtenida en el paso 1, en diclorometano a 0 °C se añadió una solución 3.0 M de MeMgBr en Et₂O (22.9 mL, 68.8 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 16 h en atmósfera de N₂ calentando lentamente hasta temperatura ambiente. Se utilizó NH₄Cl saturado (25 mL) para inactivar la reacción y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). La capa orgánica reunida se secó con Na₂SO₄, se concentró para obtener el derivado de α -metiltetrahidropirano deseado, que se sometió al siguiente paso sin purificación adicional. Nota: No se determinó la estereoquímica absoluta del estereocentro α -metilo después de la adición de Grignard.

Paso 3: La sulfonamida cruda obtenida en el paso 2 se disolvió en 50 mL de MeOH y se añadió gota a gota una solución de 40 mL de HCl (4.0 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se suspendió el sólido en 200 mL de MTBE y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido blanco así formado se filtró y se lavó rápidamente con 50 mL de MTBE para obtener el producto deseado como una sal de HCl (5.0 g, 89% para 2 pasos). Nota: La sal de HCl es muy higroscópica, por lo que se almacenó bajo N₂ en un vial sellado.

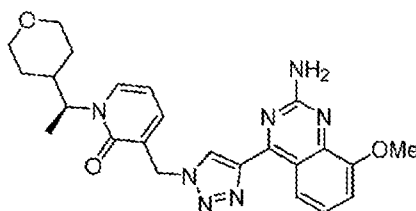
Paso 4: En un matraz de fondo redondo, se disolvió 2-pirona-3-carboxilato de metilo (3.1 g, 20.0 mmol) en 40 mL de CH₂Cl₂. A esta solución se le añadió la sal de HCl de la amina obtenida en el paso 3 (3.3 g, 20.0 mmol) y *i*-Pr₂NET (3.7 mL, 22.0 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción anterior durante 8 h, se añadió EDCI·HCl (4.6 g, 24.0 mmol) y DMAP (1.2 g, 10 mmol) y se agitó de nuevo durante 16 h bajo N₂. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener la piradinona deseada (1.9 g, 35%).

Paso 5: La piradinona obtenida en el paso 4 (1.5 g, 5.6 mmol) se disolvió en 11.0 mL de THF seco. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió gota a gota una solución 1.0 M de DIBAL-H en THF (12.3 mL, 12.3 mmol). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se elevó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se agregaron gota a gota 3.0 mL de MeOH seco seguido de la adición de NaBH₄ (253.8 mg, 6.7 mmol). Después de 30 min, se añadieron 20 mL de solución de ácido cítrico al 10% para inactivar la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica reunida se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el alcohol deseado (626 g, 47%).

Paso 6: El derivado de piradona-azida se sintetizó a partir del alcohol obtenido en el paso 5 de manera similar a como se realizó en el paso 7 del Ejemplo 1.

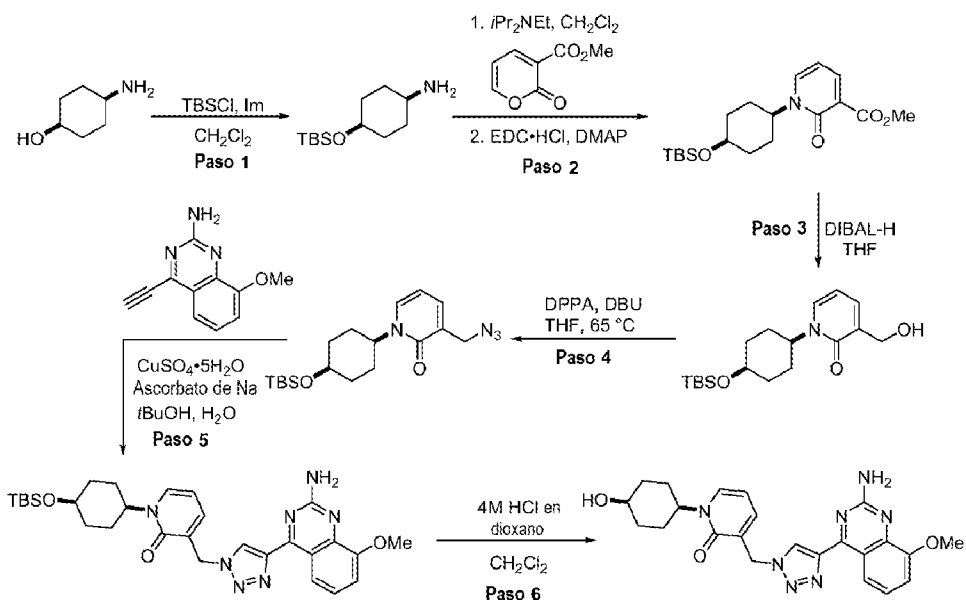
Paso 7: El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.60 - 5.42 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (m, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 462.2, encontrado 462.2.

Ejemplo 20: 1-[(S)-1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 19 a partir de (S)-(-)-t-butilsulfonamida: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.60 - 5.42 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (m, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 462.2, encontrado 462.2.

Ejemplo 21: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-1H-piridin-2-ona



Paso 1: En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó sucesivamente el aminoalcohol (3.0 g, 19.78 mmol) y CH_2Cl_2 (37.3 mililitros). A la solución anterior se le añadió TBSCl (4.48 g, 29.67 mmol) seguido de imidazol (2.43 g, 35.80 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió agua desionizada (50 mL) seguida de salmuera (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) (150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ del 100% al 70%). El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (2.5 g).

Paso 2: En un matraz de fondo redondo, 2.23 g (10 mmol) de amina y *i*pr₂NEt (1.74 mL, 10 mmol) se disolvieron en 20 mL de CH₂Cl₂. A esta solución se le añadieron 1.54 g (10 mmol) de derivado de pirona, se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se le añadió EDCI.HCl (2.3 g, 12 mmol) y DMAP (245 mg, 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h adicionales bajo N₂. Después de completarse la reacción, se eliminó el disolvente y el material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, gradiente del 0% al 60%). El producto deseado se obtuvo como un sólido de color marrón pálido (1.03 g).

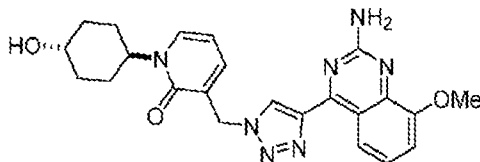
Paso 3: A una solución de carboxilato de metilo (1.037 g, 2.82 mmol) en THF (28 mL) a -78 °C se añadió DIBAL-H (6.2 mL, 6.2 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Luego la solución se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 23 °C durante 1 h y se agitó a la misma temperatura durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con *i*PrOH/CHCl₃ (1:2) (100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se retiró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo del 0% al 100%). El alcohol deseado se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (0.4 g).

Paso 4: La azida deseada se obtuvo en forma líquida (0.2 g) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19.

Paso 5: El triazol deseado se obtuvo como un sólido (0.14 g) siguiendo el Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino.

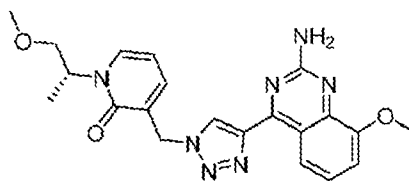
Paso 6: A una solución de triazol (0.14 g, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ (0.64 mL) a 0 °C se añadió gota a gota HCl 4 (M) en dioxano (0.25 mL, 1.1 mmol). La solución se calentó hasta 23 °C durante 15 min y se agitó a la misma temperatura durante 4 h. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (82 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.98 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2H), 4.67 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4.07 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 1.99-1.90 (m, 2 H), 1.78 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 1.58-1.46 (m, 4 H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₃H₂₆N₇O₃, calculado 448.2, encontrado 448.3.

Ejemplo 22: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1H-piridin-2-ona



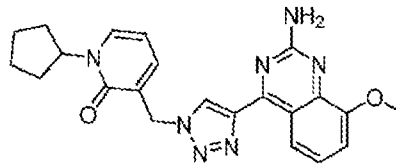
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.70 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 6.87 (s, 2 H), 6.34-6.29 (m, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.69-4.63 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.47 (bs, 1 H), 1.94-1.87 (m, 2 H), 1.73-1.65 (m, 4 H), 1.35-1.25 (m, 2 H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₃H₂₆N₇O₃, calculado 448.2, encontrado 448.4.

Ejemplo 23: 1-[(*R*)-2-metoxi-1-metiletil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



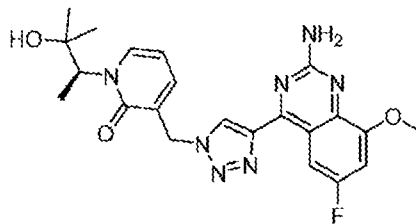
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₁H₂₄N₇O₃, calculado 422.2, encontrado 422.2.

Ejemplo 24: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-ciclopentil-1H-piridin-2-ona



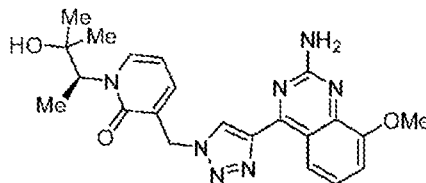
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.70 - 7.47 (m, 3H), 6.42 - 6.30 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 4H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$, calculado 418.2, encontrado 418.2.

Ejemplo 25: 1-[(S)-2-Hidroxi-1,2-dimetilpropil-3-1[4-(2-amino-6-fluoro-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



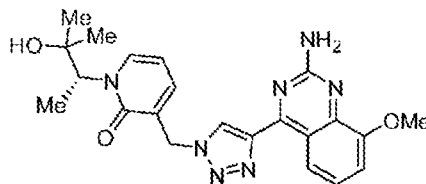
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 12 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 6.38 - 6.27 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$, calculado 454.2, encontrado 454.2.

Ejemplo 26: 1-[(S)-2-Hidroxi-1,2-dimetilpropil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



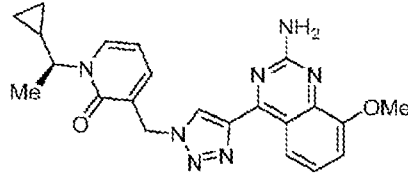
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 21 a partir de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 25 mg de un sólido de color bronce. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 436.2, encontrado 436.2.

Ejemplo 27: 1-[(R)-2-Hidroxi-1,2-dimetilpropil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



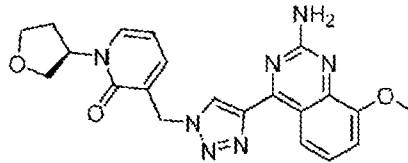
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 21 a partir de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 20 mg de un sólido de color bronce. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 436.2, encontrado 436.2.

Ejemplo 28: 1-[(S)-1-Ciclopropiletíl]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



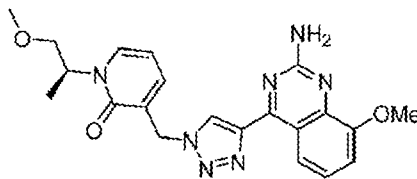
5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 62 mg de un sólido de color naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 - 8.66 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.63 (s, 1H), 0.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.15 (s, 1H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₂H₂₃N₇O₂, calculado 418.2, encontrado 418.2.

10 Ejemplo 29: 1-[(R)-Tetrahidrofurfur-3-il]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



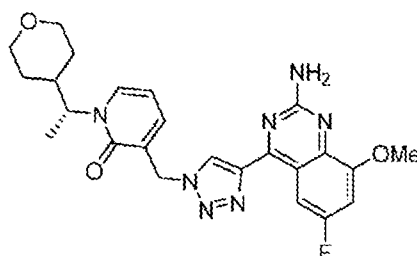
15 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₁H₂₂N₇O₃, calculado 420.2, encontrado 420.2.

20 Ejemplo 30: 1-[(S)-2-Metoxi-1-metiletíl]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



25 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₁H₂₃N₇O₃, calculado 422.2, encontrado 422.2.

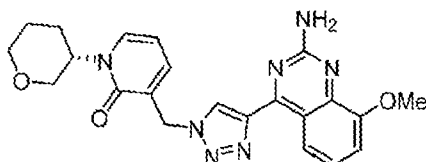
Ejemplo 31: 1-[(R)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3-[[4-(2-amino-6-fluoro-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



30

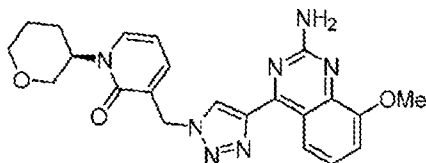
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 19 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.11 - 0.94 (m, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 480.2, encontrado 480.2.

Ejemplo 32: 1-[(S)-Tetrahidro-2H-piran-3-il]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



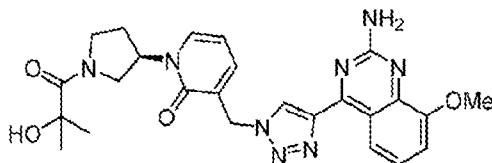
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.41 - 6.19 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 434.2, encontrado 434.2.

Ejemplo 33: 1-[(R)-Tetrahidro-2H-piran-3-il]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



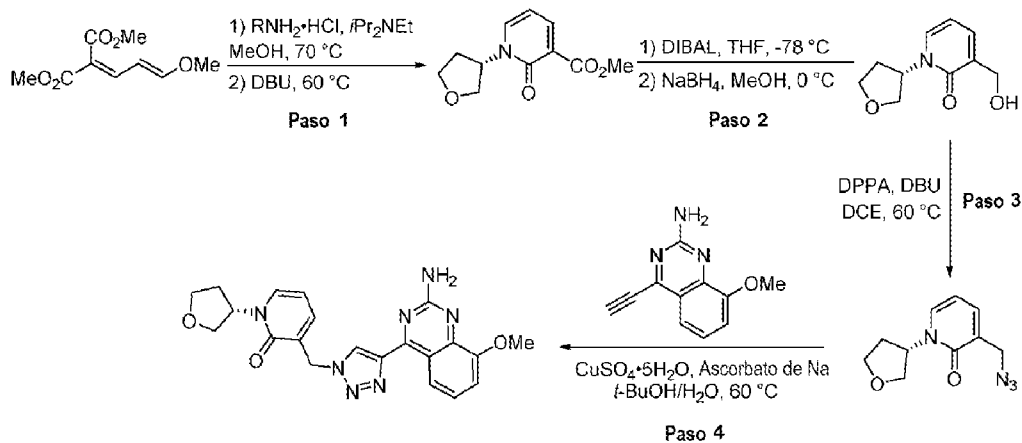
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.41 - 6.19 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$, calculado 434.2, encontrado 434.2.

Ejemplo 34: 1-[(R)-1-(2-Hidroxi-2-metilpropionil)-3-pirrolidinil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 21 de los correspondientes derivados de azida y alquino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.90 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.13-4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99-3.77 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.29-2.07 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 6H). ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_4$, calculado 505.2, encontrado 505.3.

Ejemplo 35: 1-[(S)-Tetrahidrofur-3-il]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-metil]-1H-piridin-2-ona



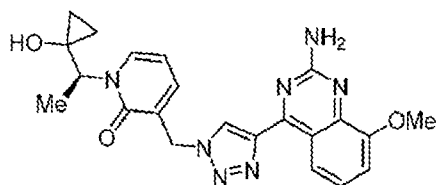
Paso 1: En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó sucesivamente el malonato de dimetilo insaturado (17 g, 84.9 mmol), MeOH (40 mL) y *i*pr₂NEt (17.3 mL, 97.1 mmol). La solución se calentó hasta 60°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis LCMS mostró la finalización de la adición de amina al malonato de dimetilo insaturado. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 23°C. A la solución enfriada anterior se le añadió RNH₂·HCl seguido de DBU (12 mL, 97.7 mmol). Luego se calentó la solución a 60°C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se añadieron MTBE (200 mL) seguido de H₂O (150 mL) a la mezcla cruda anterior. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con MTBE (150 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 2 (M) hasta pH=4 seguido de hasta pH=8 usando solución de NaHCO₃ acuoso. La capa acuosa básica se extrajo con CH₂Cl₂/*i*PrOH (2:1, 300 mL) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar piridona cruda (11.7 g, 65%) que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: El producto se sintetizó de manera similar al Ejemplo 19 del derivado éster correspondiente para dar un aceite amarillo (769 mg, 57%).

Paso 3: El producto se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1: aceite incoloro (118 mg, 35%).

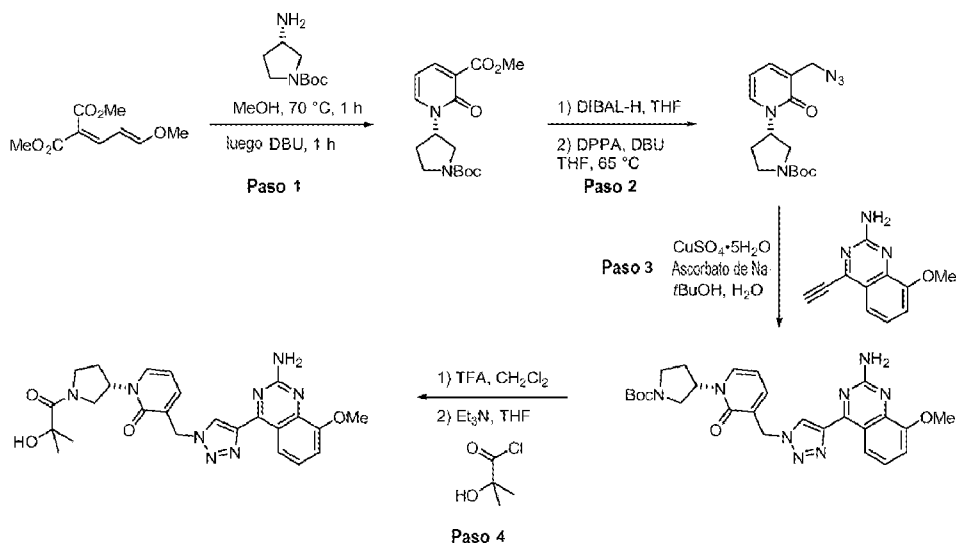
Paso 4: El producto se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1: se obtuvo un sólido amarillo (54 mg, 64%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.47 - 5.38 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₁H₂₂N₇O₃, calculado 420.2, encontrado 420.2.

Ejemplo 36: 1-[(S)-1-(1-Hidroxiciclopropil)etil]-3-1[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 35 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 61 mg de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.37 (s, 2H), 0.85 (s, 1H), 0.68 (s, 2H), 0.58 (s, 2H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₂H₂₃N₇O₃, calculado 434.2, encontrado 434.2.

Ejemplo 37: 1-[(S)-1-(2-Hidroxi-2-metilpropionil)-3-pirrolidinil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona

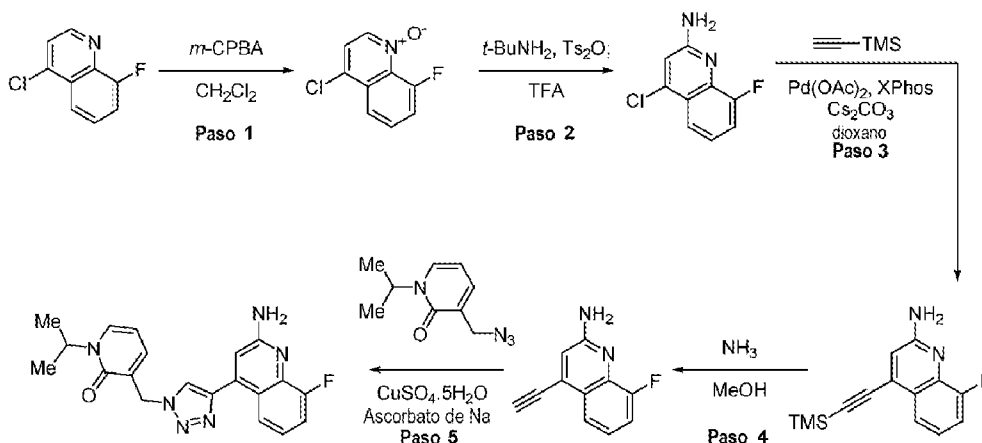


Pasos 1-3: Similar al Ejemplo 35

Paso 4: a una solución de compuesto *N*-Boc (0.4 g, 0.77 mmol) en CH₂Cl₂ (3.8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 1.92 mL, 25.1 mmol) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 12 h. El disolvente se evaporó para dar la sal de TFA que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

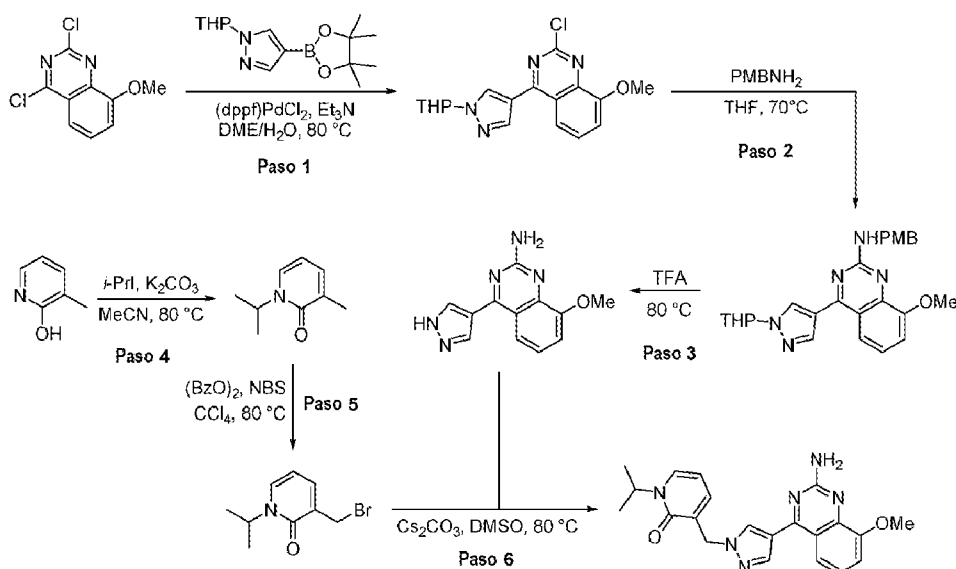
A una solución de la sal de TFA anterior (0.16 g, 0.39 mmol) en THF:DMF (1:2, 0.9 mL) se añadió Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol) a 23 °C y se agitó durante 5 minutos. A la solución se le añadió cloruro de ácido crudo recién preparado (0.82 g, 6.7 mmol) y se agitó durante 1.5 h a 23 °C. El disolvente se eliminó al vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH del 100% al 80%) seguido de HPLC en fase inversa para dar el alcohol final (30 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.90 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.39-6.36 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 4.13-4.11 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.98-3.74 (m, 2 H), 3.55-3.46 (m, 2 H), 2.29-2.08 (m, 3 H), 1.30-1.23 (m, 6 H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₅H₂₉N₅O₄, calculado 505.2, encontrado 505.4.

Ejemplo 38: 3-[[4-(2-Amino-8-fluoro-4-quinolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



Paso 1: Se añadió *m*-CPBA (75%, 4.61 g, 20 mmol, 2 equiv.) a una solución de fluoroquinolina (1.82 g, 10 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 mililitros). La mezcla se agitó durante 24 horas y se vertió en KOH acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar el N-óxido de quinolina en forma de un sólido de color bronce que se usó sin purificación adicional.

- Paso 2: El N-óxido de quinolina (1.54 g, 7.8 mmol, 1 equiv.) y *t*-BuNH₂ (4.1 mL, 39 mmol, 5 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂, y la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió Ts₂O (5.1 g, 15.6 mmol, 2 equiv.) en tres porciones durante 10 minutos. Se añadió TFA (19.5 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C hasta que se observó la conversión completa en producto mediante LCMS. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se disolvió en CH₂Cl₂, se basificó a pH ~ 10 con KOH acuoso al 10%, se extrajo, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ para dar la aminoquinolina como un sólido oscuro.
- Paso 3: La aminoquinolina (1.50 g, 7.6 mmol, 1 equiv.), trimetilsililacetileno (5.3 mL, 38 mmol, 5 equiv.), Cs₂CO₃ (7.4 g, 22.8 mmol, 3 equiv.), Pd(OAc)₂ (86 mg, 0.38 mmol, 5 mol%) y XPhos (340 mg, 0.76 mmol, 10 mol%) se disolvieron en dioxano bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ para dar el alquino protegido con sililo como un aceite oscuro.
- Paso 4: El alquino protegido (123 mg, 0.48 mmol) se disolvió en ~ 2 mL de MeOH y NH₃ (7 M en MeOH, 0.12 mL). La mezcla se agitó durante 2.5 horas y se concentró para dar el alquino correspondiente que se usó sin purificación adicional.
- Paso 5: El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 1 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 39 mg de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.34 (ddd, *J* = 7.9, 6.1, 1.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 1.38 - 1.22 (m, 6H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₀H₁₉FN₆O, calculado 379.2, encontrado 379.2.
- Ejemplo 39: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



- Paso 1: Una mezcla desgasificada de 2,4-dicloro-8-metoxiquinazolina (61.8 g, 270 mmol), pinacol éster del ácido 1-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-borónico (25.0 g, 90.0 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (6.58 g, 9.00 mmol), trietilamina (75.3 mL, 540 mmol), DME (450 mL) y agua (11 mL) se agitaron a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 40% de EtOAc en CH₂Cl₂) para dar el producto deseado en forma de una espuma amarilla (6.94 g; 22%).
- Paso 2: Una mezcla del producto del paso 1 (1.69 g, 4.90 mmol), 4-metoxibencilamina (1.23 mL) y THF (2.5 mL) se agitó a 70 °C durante 20 horas. Se añadieron EtOAc (100 mL) y ácido cítrico_(ac) al 10% (p/p) (200 mL). El precipitado formado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y se secó para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (2.18 g, 100%).
- Paso 3: Una mezcla del producto del paso 2 (890 mg, 2.00 mmol) y TFA (10 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se añadió a un matraz agitador de agua (200 mL) y se basificó a pH 10 con NaOH_(ac) 1 M. Los sólidos se

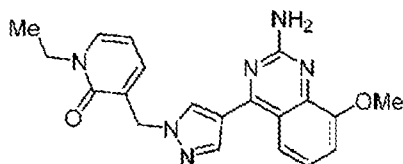
recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se trituraron con MTBE (10 mL, 60 °C) durante 30 minutos para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo claro (308 mg; 64%).

5 Paso 4: Una mezcla de 2-hidroxi-3-metilpiridina (2.73 g, 25.0 mmol), 2-yodopropano (5.00 mL, 50.0 mmol), carbonato de potasio (6.90 g, 50.0 mmol) y acetonitrilo (50 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas y a 70 °C durante 13 horas. La mezcla se filtró para eliminar cualquier sólido. El filtrado se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (977 mg; 26%).

Paso 5: El producto se sintetizó de manera similar al Ejemplo 8, paso 2: Se obtuvo un sólido amarillo (859 mg, 58%).

10 Paso 6: Una mezcla del producto del paso 3 (41 mg, 0.17 mmol), el producto del paso 5 (39 mg, 0.17 mmol), carbonato de cesio (78 mg, 0.20 mmol) y DMSO (0.7 mL) se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se añadió a una solución de salmuera/agua 1:1 (10 mL) y los sólidos se recogieron mediante filtración. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el producto deseado en forma de una película amarilla (6.7 mg; 10%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.08 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₁H₂₃N₆O₂, calculado 391.2, encontrado 391.2.

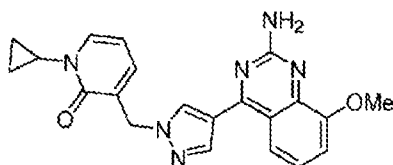
Ejemplo 40: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1-etil-1H-piridin-2-ona



20 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 39 a partir de los correspondientes derivados de bromuro y pirazol para dar 43 mg de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₀H₂₀N₆O₂, calculado 377.2, encontrado 377.2.

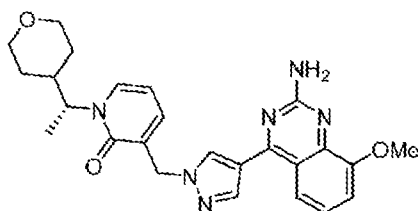
Ejemplo 41: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona

25



30 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 39 de los correspondientes derivados de bromuro y pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 2H). ESI MS [M+H]⁺ para C₂₁H₂₁N₆O₂, calculado 389.2, encontrado 389.2.

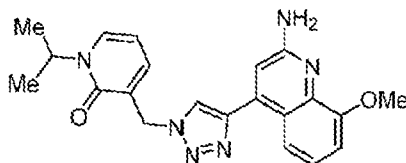
Ejemplo 42: 1-[(*R*)-1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-3-[[4-(2-amino-8-metoxi-4-quinazolinil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1H-piridin-2-ona



35 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 39 de los correspondientes derivados de bromuro y pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 - 6.94 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 6.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.04 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 11.5 Hz,

1H), 3.23 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.03 (m, 2H). ESI MS $[M+H]^+$ para $C_{25}H_{28}N_6O_3$, calculado 461.2, encontrado 461.2.

Ejemplo 43: 3-[[4-(2-Amino-8-metoxi-4-quinolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



5

El compuesto del título se sintetizó de manera similar al Ejemplo 38 de los correspondientes derivados de azida y alquino para dar 100 mg de un sólido de color naranja. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.64 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.3$, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 6.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). ESI MS $[M+H]^+$ para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, calculado 391.2, encontrado 391.2.

10

Métodos analíticos:

LC: Serie Agilent 1100; Espectrómetro de masas: Agilent G6120BA, cuádruple único

15

Método LC-MS: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, 4.6 \times 100 mm, 3.5 μ M, 35 $^\circ$ C, caudal de 1.5 mL/min, un gradiente de 2.5 min de 0% a 100% B con lavado de 0.5 min a 100% B; A = 0.1% de ácido fórmico/5% acetonitrilo/94.9% agua; B = 0.1% de ácido fórmico / 5% agua / 94.9% acetonitrilo

Columna instantánea: CIUO RF+

HPLC en fase inversa: ISCO-EZ o Agilent 1260; Columna: Kinetex 5 μ m EVO C18 100 A; 250 \times 21.2 mm (Phenomenex)

20

Ejemplo biológico

Medición de la actividad del receptor de adenosina de compuestos utilizando un ensayo funcional CHO-TREx cAMP del receptor de adenosina 2A humano ($A_{2a}R$)

25

El ensayo funcional del antagonista de AMPc (Perkin Elmer) se realizó en células CHO-T-REX inducidas para expresar $A_{2a}R$ humano. Las células se sembraron en una placa Opti blanca de 384 pocillos a una densidad de 1,000 a 2,500 células por pocillo, seguido de incubación con diversas concentraciones del compuesto (que oscilan entre 1 μ M y 0 μ M) a 37 $^\circ$ C durante 1 hora.

30

Se añadió una dilución en serie 1:2 de NECA (Sigma Aldrich) de 1 μ M a 0 μ M a la mezcla de estimulación celular y se incubó durante 30 minutos a 37 $^\circ$ C. Después de 30 minutos de incubación, se añadieron a las células 5 μ l de Ulight-anti-cAMP (dilución 1:150 con conjugado y tampón de lisis proporcionados por Perkin Elmer) y 5 μ l de trazador Eu-cAMP (dilución 1:50 con conjugado y tampón de lisis proporcionados por Perkin Elmer) y se incubaron durante una hora. La señal FRET se detectó con un lector de placas multietiquetas Envision (Perkin Elmer) cargado con filtros de excitación de 615 nm y filtros de emisión de 665 nm.

El análisis de datos se realizó utilizando GraphPad Prism (versión 7.02) para determinar la K_B de los compuestos de prueba.

35

Medición de la actividad del receptor de adenosina de compuestos utilizando un ensayo funcional de AMPc CHO-K1 del receptor de adenosina 2B humano

Células CHO-K1 que expresan de forma estable el receptor de adenosina 2B humano ($A_{2b}R$; Cat. No. M000329, GenScript) se adquirieron en GenScript Inc., Piscataway, NJ 08854, EE. UU.

40

El ensayo funcional del antagonista de AMPc (Perkin Elmer) se realizó en células CHO-K1 que expresan de manera estable células $A_{2b}R$ humanas. Se sembraron 1×10^6 células en matraces T75 y se cultivaron a 37 $^\circ$ C y 5% de CO_2 durante la noche. Luego se sembraron 2,000-4,000 células/pocillo de células CHO-K1 de $A_{2b}R$ expresadas de forma estable en una placa Opti blanca de 384 pocillos, seguido de una incubación del compuesto 1 a diversas concentraciones (que oscilan entre 1 μ M a 0 μ M) a 37 $^\circ$ C durante 1 hora.

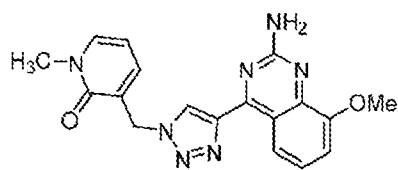
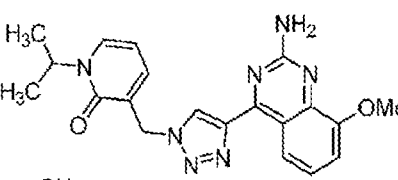
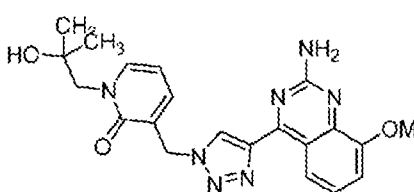
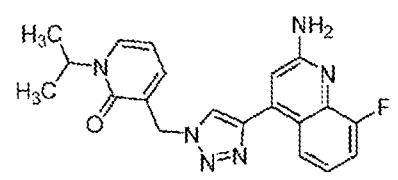
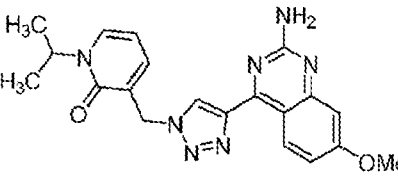
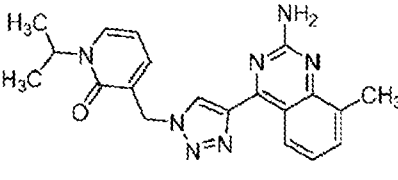
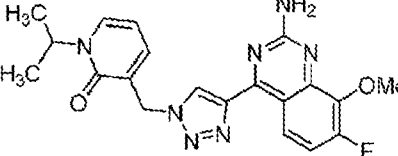
45

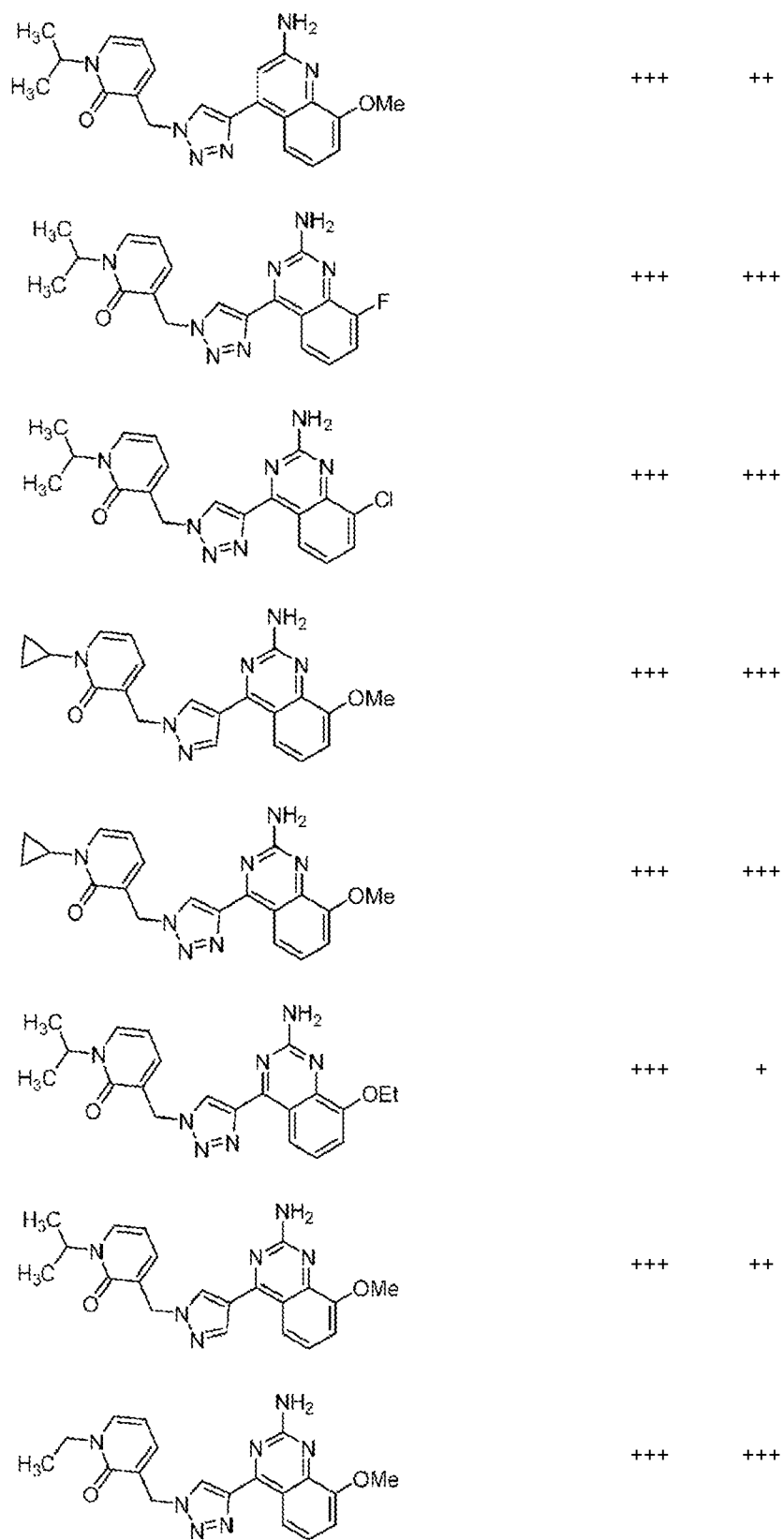
Se añadió una dilución en serie 1:2 de NECA (Sigma Aldrich) de 1 μ M a 0 μ M a la mezcla de estimulación celular y se incubó durante 30 minutos a 37 $^\circ$ C. Después de 30 minutos de incubación, 5 μ l de Ulight-anti-cAMP (dilución 1:150

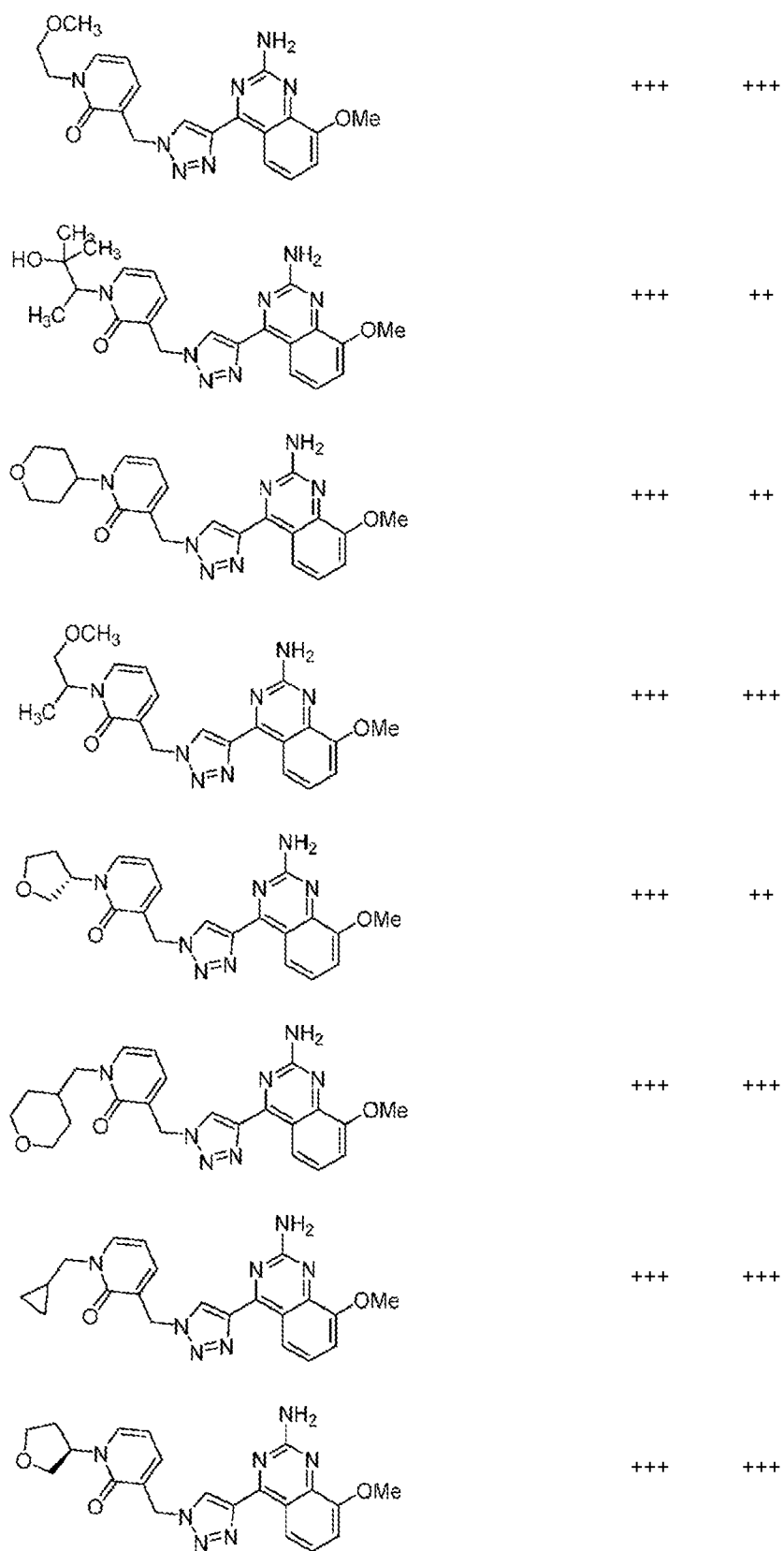
con conjugado y tampón de lisis proporcionados por Perkin Elmer) y 5 µl de trazador Eu-cAMP (dilución 1:50 con conjugado y tampón de lisis proporcionados por Perkin Elmer) se añadieron a las células y se incubaron durante una hora. La señal FRET se detectó con un lector de placas multietiquetas Envision (Perkin Elmer) cargado con filtros de excitación de 615 nm y filtros de emisión de 665 nm.

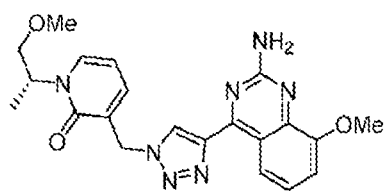
- 5 El análisis de datos se realizó utilizando GraphPad Prism (versión 7.02) para determinar la K_B de los compuestos de prueba.

Tabla 1: Ejemplos específicos (Potencia: $A_{2A}R$ y $A_{2B}R$ K_B : + medios > 1 µM, ++ medios 100 nM a 1 µM, +++ medios < 100 nM)

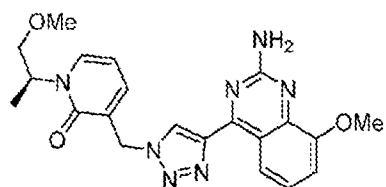
| Ejemplo | A_{2A} | A_{2B} |
|---|----------|----------|
|  | +++ | +++ |
|  | +++ | +++ |
|  | +++ | +++ |
|  | +++ | ++ |
|  | +++ | +++ |
|  | +++ | +++ |
|  | +++ | +++ |



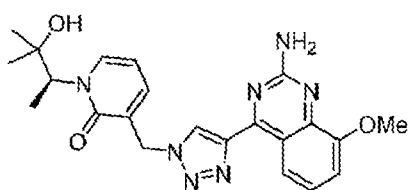




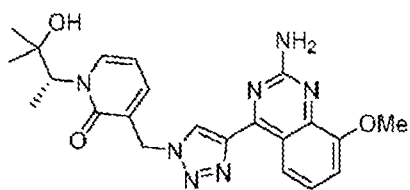
+++ +++



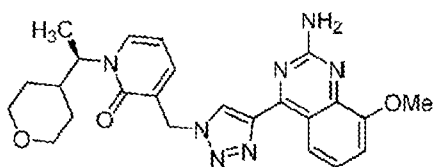
+++ ++



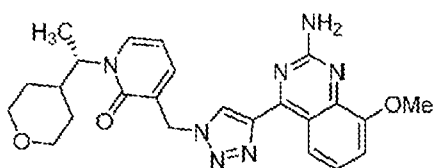
+++ +++



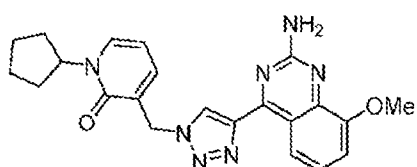
+++ ++



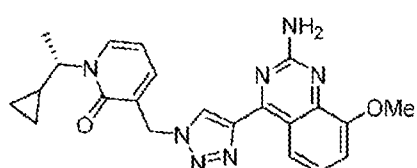
+++ +++



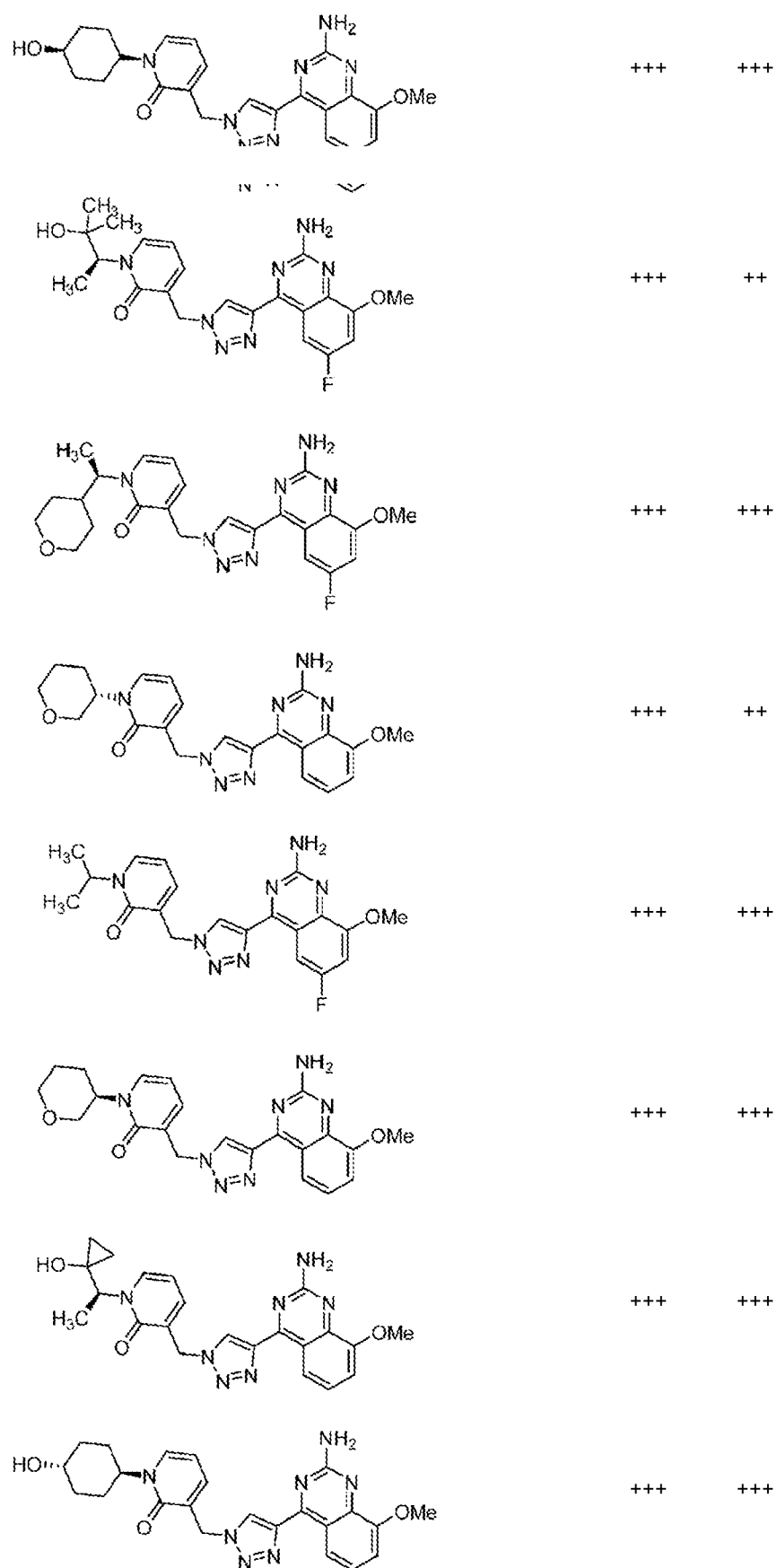
+++ +++

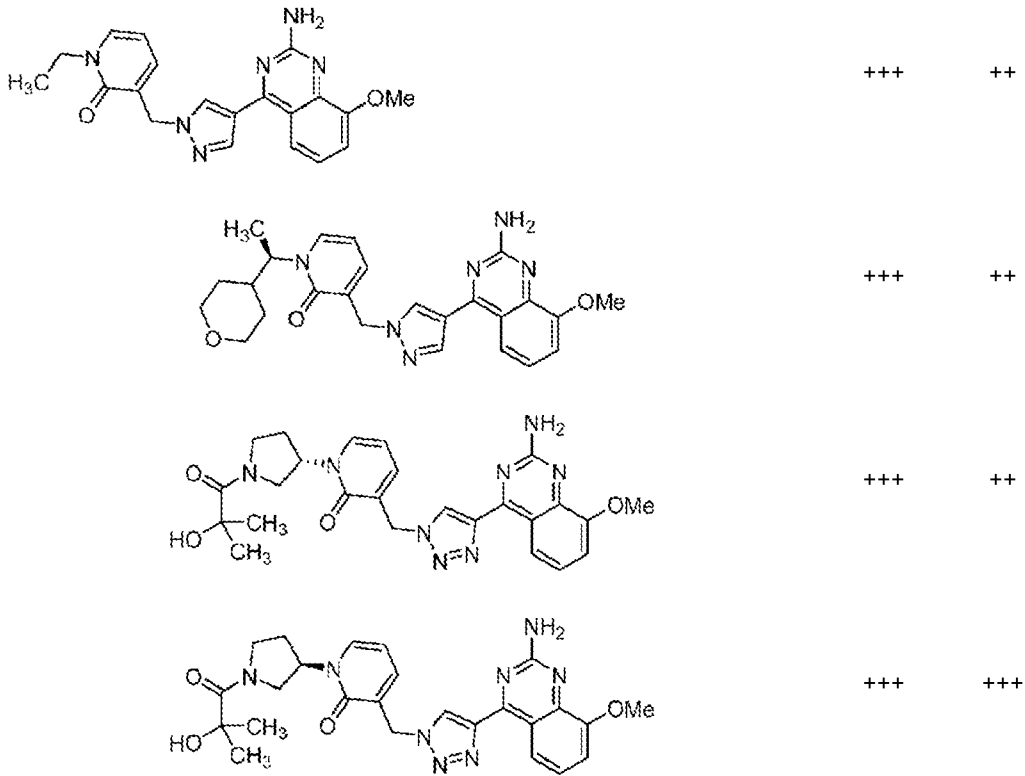


+++ +++



+++ +++



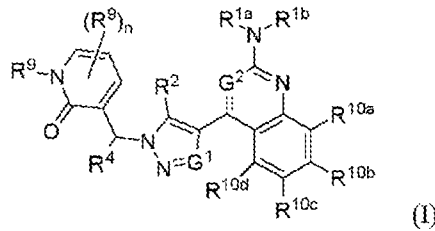


5 En el presente documento se describen realizaciones particulares de esta invención, incluido el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Al leer la descripción anterior, las variaciones de las realizaciones divulgadas pueden resultar evidentes para las personas que trabajan en la técnica, y se espera que los expertos en la técnica puedan emplear tales variaciones según sea apropiado. En consecuencia, se pretende que la invención se practique de otra manera que no sea como se describe específicamente en este documento, y que la invención incluya todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones adjuntas al presente según lo permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus posibles variaciones está abarcada por la invención a menos que se indique otra cosa en el presente documento o

 10 que el contexto lo contradiga claramente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I)



o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que,

- 5 G^1 es N o CR^{3a} ;
 G^2 es N o CR^{3b} ;
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H o C_{1-3} alquilo;
 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en
- 10 i) H,
 ii) C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^5 ,
 iii) $-X^1-O-C_{1-8}$ alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^5 ,
 iv) $-C(O)-R^6$,
 v) Y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^7 ,
 vi) $-X^1-Y$ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^7 ; y
- 15 vii) R^{1a} y R^{1b} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^8 , en el que el heterocicloalquilo tiene 0-2 vértices de anillo de heteroátomo adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;
- cada Y es C_{3-8} cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S;
- 20 R^2 y R^4 son cada uno independientemente H o C_{1-3} alquilo;
 cada X^1 es C_{1-6} alquileno;
- cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, $-O$ -fenilo, $-C(O)OR^a$ y oxo;
- 25 cada R^6 es C_{1-8} alquilo o Y, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, $-O$ -fenilo, fenilo, y $-O-C_{1-8}$ alquilo;
- cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-8} alquilo, hidroxilo, $-O-C_{1-8}$ alquilo, oxo, y $C(O)OR^a$;
- cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-8} alquilo, hidroxilo, y oxo;
- el subíndice n es 0, 1, 2 o 3;
- 30 cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-8} alquilo, $-O-C_{1-8}$ alquilo,
 $-X^1-O-C_{1-8}$ alquilo, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ alquilo, $-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}$ alquilo, $-C(O)OR^a$, halógeno, ciano, $-NR^bR^c$, Y, $-X^1-C_{3-8}$ cicloalquilo, y $-X^2-Z$, en el que X^2 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, $-C_{1-6}$ alquileno- O -, $-C_{1-4}$ alquileno- $O-C_{1-4}$ alquileno-, $-C(O)-$, y $-S(O)_2-$, Z es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en el que cada uno de dichos sustituyentes R^9 está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{11} ;
- 35 cada uno de R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-8} alquilo, halo, ciano, $-O-C_{1-8}$ alquilo, $-X^1-O-C_{1-8}$ alquilo, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ alquilo, $-S(O)_2-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)NR^dR^e$, y heteroarilo de 4-6 miembros que tiene de 1-3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, en el

que cada uno de dichos sustituyentes R^{10a-d} está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{12} , o dos de R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} en los vértices del anillo adyacentes se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos;

5 cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halo, ciano, $-NR^dR^e$, $-C(O)OR^a$, fenilo, C_{3-8} cicloalquilo, y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con $C(O)OR^a$;

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxilo, $-C(O)OR^a$; y

cada R^a es H o C_{1-6} alquilo;

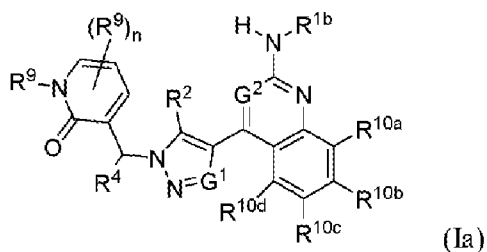
cada R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-8} alquilo, $-S(O)_2-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)OR^a$, y $-X^1-C(O)OR^a$; y

10 cada R^d y R^e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-8} alquilo, $-S(O)_2-C_{1-6}$ alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene:

i)

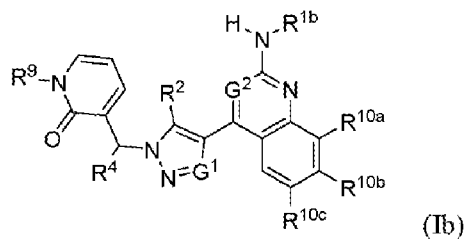
Fórmula (Ia):



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

15 ii)

Fórmula (Ib):



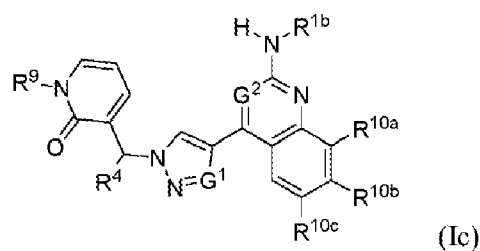
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que al menos uno de R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} es metoxi.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene:

20 i)

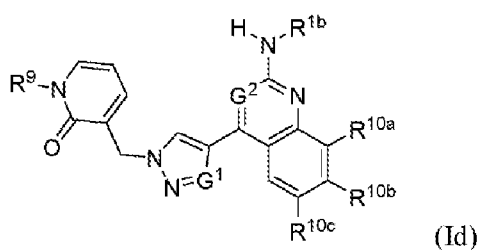
Fórmula (Ic):



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

ii)

Fórmula (Id):



5 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

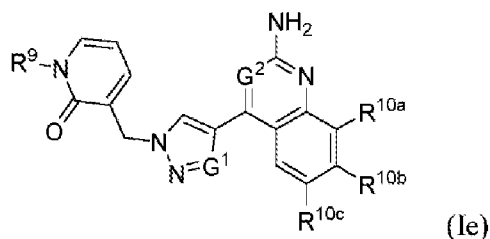
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₈ alquilo, -O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, -X¹-O-X¹-O-C₁₋₈ alquilo, en el que cada uno de dichos sustituyentes R⁹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹¹;

10 o en el que cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -C(O)OR^a, -NR^bR^c, Y, -X¹-C₃₋₈ cicloalquilo, y -X²-Z, en el que X² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alquileno, -C₁₋₆ alquileno-O-, -C(O)-, y -S(O)₂-, Z es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-3 vértices de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en el que cada uno de dichos sustituyentes R⁹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹¹.

15 6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene:

i)

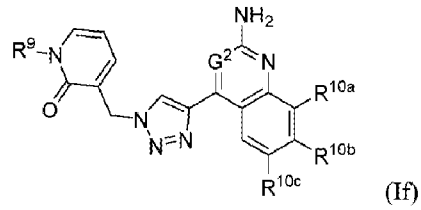
Fórmula (Ie):



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

ii)

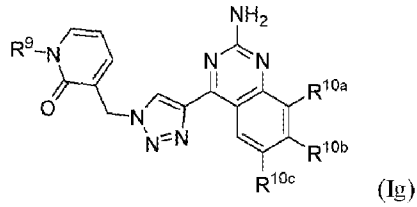
Fórmula (If):



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

iii)

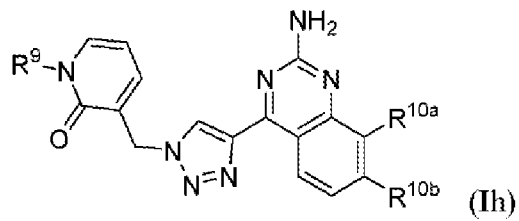
Fórmula (Ig):



5 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

iv)

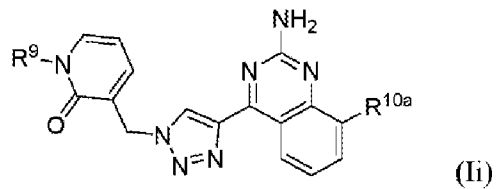
Fórmula (Ih):



o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o

v)

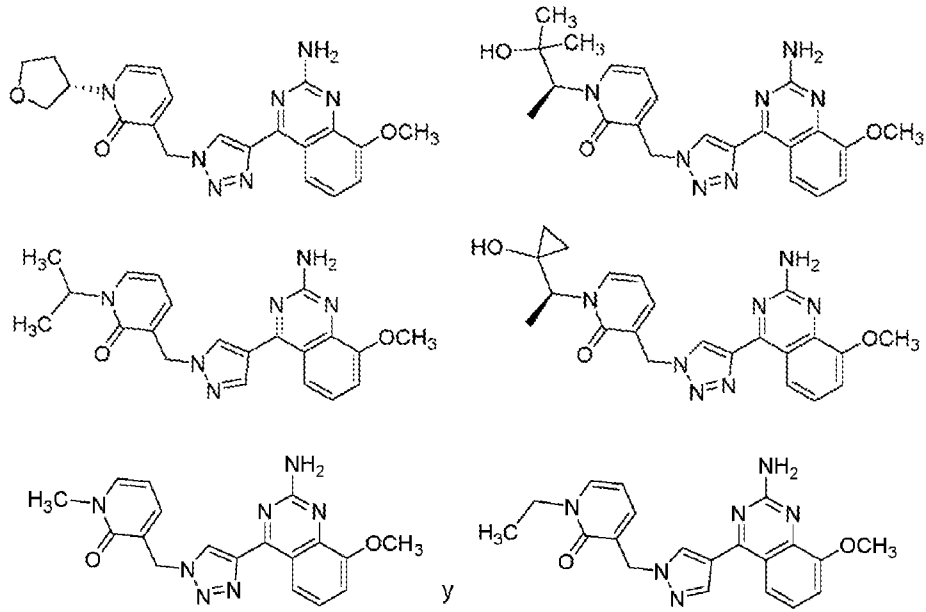
Fórmula (Ii):



10

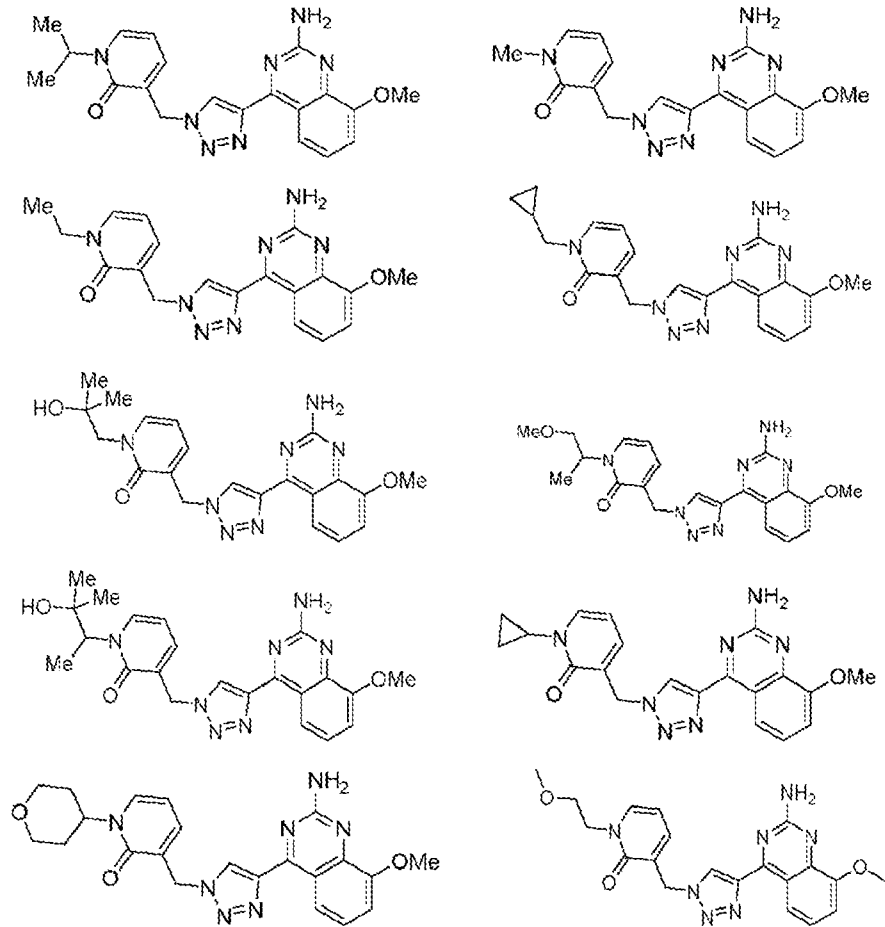
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

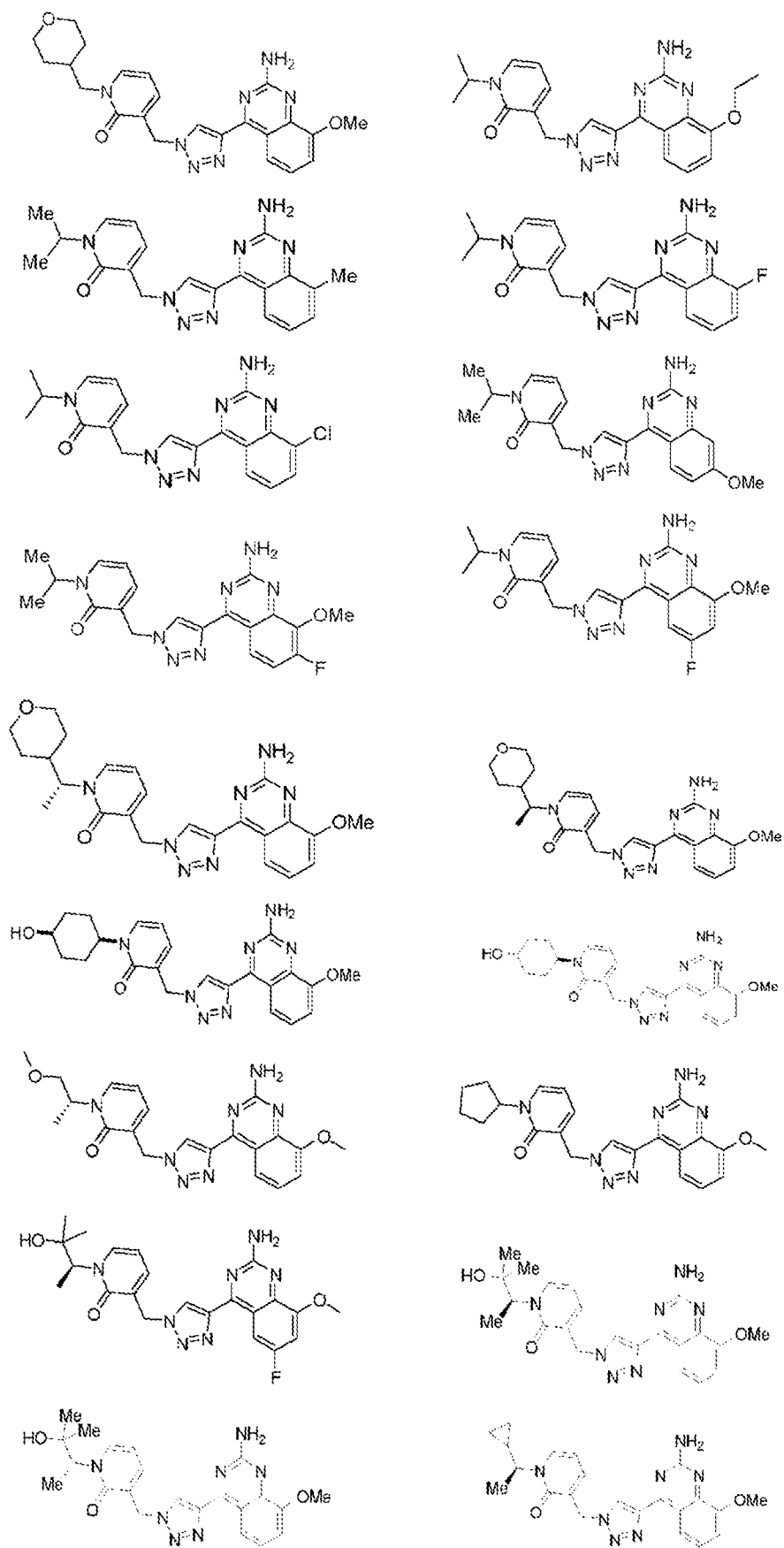
7. El compuesto de la reivindicación. 1, seleccionado del grupo que consiste en:

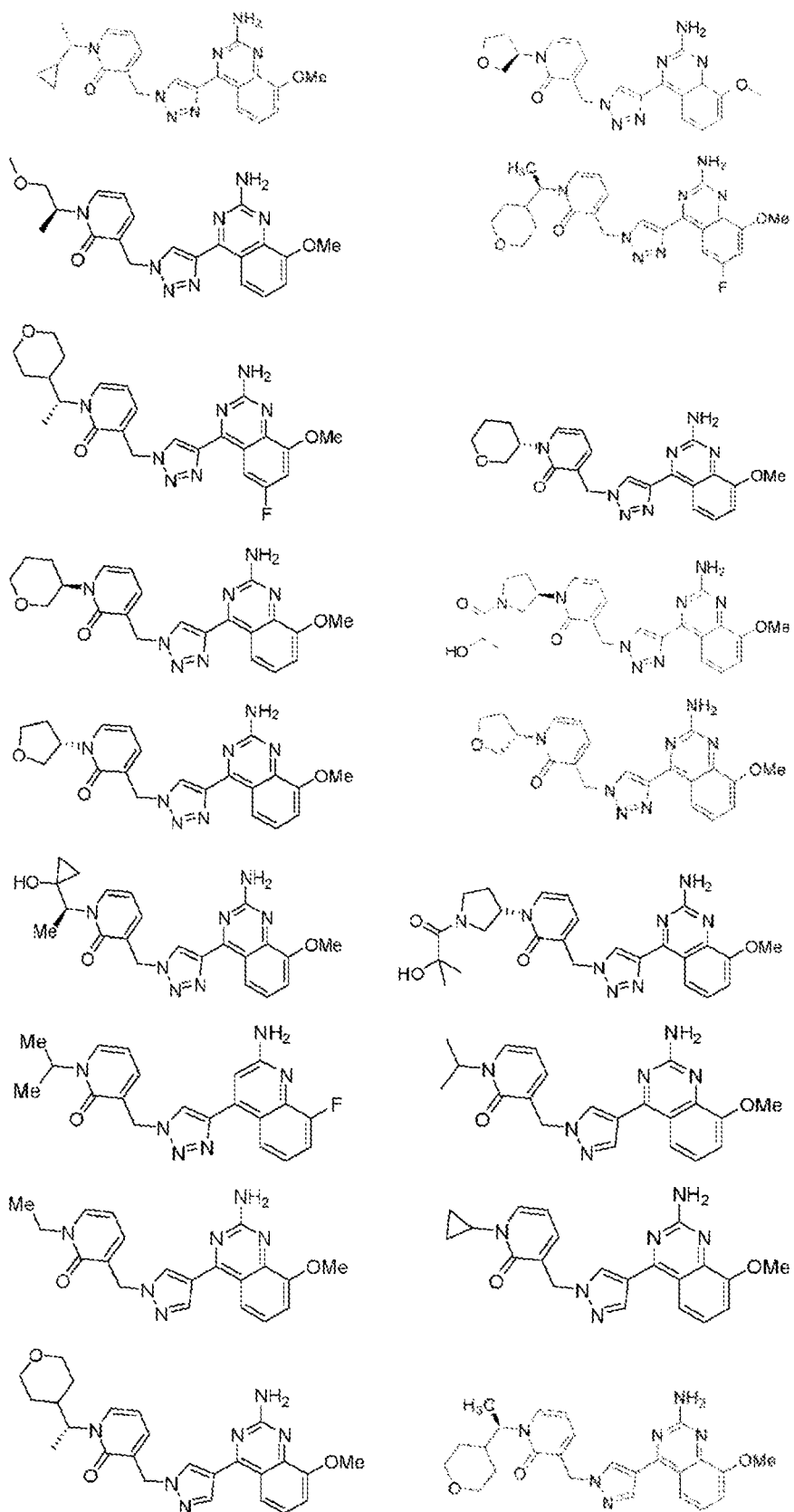


o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. El compuesto de la reivindicación. 1, seleccionados del grupo que consiste en:

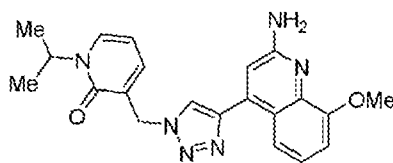






5

10 y



9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, mediada al menos en parte por el receptor de adenosina A_{2A} (A_{2A}R) y/o el receptor de adenosina A_{2B} (A_{2B}R); opcionalmente, en el que dicha enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección relacionada con el sistema inmunológico.
11. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en el que:
- 10 i) dicho cáncer es un cáncer de próstata, colon, recto, páncreas, cuello uterino, estómago, endometrio, cerebro, hígado, vejiga, ovario, testículos, cabeza, cuello, piel (incluido melanoma y carcinoma basal), revestimiento mesotelial, glóbulos blancos (incluidos linfoma y leucemia), esófago, mama, músculo, tejido conectivo, pulmón (incluido carcinoma de pulmón de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas), glándula adrenal, tiroides, riñón o hueso; o es glioblastoma, mesotelioma, carcinoma de células renales, carcinoma gástrico, sarcoma (incluido sarcoma de Kaposi), coriocarcinoma, carcinoma basocelular cutáneo o seminoma testicular; o
- 15 ii) dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia, un tumor cerebral, linfoma, cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, carcinoma de células de Merkel o cáncer gastroesofágico.
- 20 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz del compuesto y al menos un agente terapéutico adicional.
- 25 13. El compuesto para uso de la reivindicación 12, en el que al menos un agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico, un agente inmunomodulador y/o modulador de la inflamación, un agente antihipercolesterolemia, un agente antiinfeccioso o radiación.
14. El compuesto para el uso de la reivindicación 12 o reivindicación 13, en el que al menos un agente terapéutico adicional es un inhibidor de puntos de control inmunitarios;
- opcionalmente en el que dicho inhibidor del punto de control inmunológico bloquea la actividad de al menos uno de PD1, PDL1, BTLA, LAG3, TIM-3, TIGIT, un miembro de la familia B7 o CTLA4.
- 30 15. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que el método comprende además administrar un agente quimioterapéutico;
- opcionalmente en el que el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina y pemetrexed.