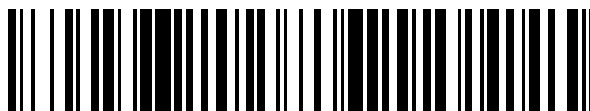


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 386**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/14** (2006.01)

**A61K 31/4436** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2014** **PCT/IB2014/062983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015** **WO15004618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2014** **E 14741958 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 3019494**

54 Título: **Potenciador de inhibidores del homólogo Zeste 2**

30 Prioridad:

**10.07.2013 US 201361844540 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.11.2017**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
(NO. 2) LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

**BURGESS, JOELLE LORRAINE y  
KNIGHT, STEVEN DAVID**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 640 386 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

Potenciador de inhibidores del homólogo Zeste 2

**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben el Potenciador del Homólogo Zeste 2 (EZH2) y, por tanto, son útiles para inhibir la proliferación de y/o inducir apoptosis en células cancerosas.

**Antecedentes de la invención**

Las modificaciones epigenéticas juegan un importante papel en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo proliferación celular, diferenciación y supervivencia celular. Las modificaciones epigenéticas globales son comunes en cáncer, e incluyen cambios globales en el ADN y/o metilación de histona, desregulación de ARN no codificadores y remodelación del nucleosoma conduciendo a activación o inactivación aberrante de oncogenes, supresores del tumor y rutas de señalización. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones genéticas que surgen en el cáncer, estos cambios epigenéticos se pueden invertir a través de inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Se conocen varias metilasas implicadas en metilación de histona o ADN para ser desreguladas en el cáncer. Por tanto, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

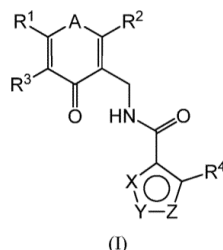
EZH2 (gen EZH2 humano: Cardoso, C., y col; *European J of Human Genetics*, Vol. 8, N° 3 Páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del Complejo Represor Polycomb 2 (PCR2) que funciona para silenciar genes diana mediante trimetilación de lisina 27 de histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco proteínas de histona principales implicadas en la estructura de cromatina en las células eucariotas. Presentando un dominio globular principal y un extremo N-terminal largo, las Histonas están implicadas con la estructura de los nucleosomas, una estructura de "perlas sobre un anillo". Las proteínas Histona son altamente modificadas de manera post-translacional, sin embargo, la Histona H3 es la más ampliamente modificada de las cinco histonas. El término "Histona H3" solo es expresamente ambiguo en el sentido de que no distingue entre variantes de secuencia o estado de modificación. La Histona H3 es una proteína importante en el campo creciente de la epigenética, donde sus variantes de secuencia y estados de modificación variables se piensa que juegan un papel en la regulación dinámica y a largo plazo de los genes.

Se ha observado expresión incrementada de EZH2 en numerosos tumores sólidos incluyendo aquellos de próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello y se correlaciona con agresividad cancerosa, metástasis y escaso resultado (Varambally y col., 2002; Kleer y col., 2003; Breuer y col., 2004; Bachmann y col., 2005; Weikert y col., 2005; Sudo y col., 2005; Bachmann y col., 2006). Por ejemplo, hay un mayor riesgo de recurrencia después de la prostatectomía en tumores que expresan altos niveles de EZH2, metástasis incrementada, supervivencia sin enfermedad más corta y muerte incrementada en pacientes de cáncer de mama con altos niveles de EZH2 (Varambally y col., 2002; Kleer y col., 2003). Más recientemente, se han identificado mutaciones inactivadoras en UTX (repeticiones X de tetratricopéptido ubicuamente transcritas), una H3K27 demetilasa que funciona en oposición a EZH2, en tipos de tumor sólido múltiple y hematológico (incluido tumores renales, glioblastoma, esofágicas, de mama, colon, de pulmón de célula no pequeña, pulmón de célula pequeña, vejiga, mieloma múltiple, y leucemia mieloide crónica), y bajos niveles de UTX se correlacionan con escasa supervivencia en cáncer de mama que sugiere que la pérdida de la función de UTX conduce a H3K27me3 incrementado y represión de los genes diana (Wang y col., 2010). Juntos, estos datos sugieren que niveles incrementados de H3K27me3 contribuyen a agresividad del cáncer en muchos tipos de tumor y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar beneficio terapéutico.

Numerosos estudios han informado que el silenciamiento (*knockdown*) directo de EZH2 por ARNic o ARNhc o pérdida indirecta de EZH2 por tratamiento con el inhibidor de la SAH hidrolasa 3-deazanoplanocin A (DZNep) disminuye la proliferación de la línea celular del cáncer y la invasión *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo* (Gonzalez y col., 2008, GBM 2009). Aunque no se conoce el mecanismo preciso por el cual la actividad aberrante de EZH2 conduce a progresión del cáncer, muchos genes diana de EZH2 son supresores del tumor sugiriendo que la pérdida de la función supresora del tumor es un mecanismo clave. Además, la sobreexpresión de EZH2 en células inmortalizadas o epiteliales primarias fomenta el crecimiento independiente del anclaje y la invasión y requiere actividad catalítica de EZH2 (Kleer y col., 2003; Cao y col., 2008). El documento WO2012/142504 describe 2-oxo-1,2-dihidropiridinas sustituidas como inhibidores de EZH2. Por tanto, hay una fuerte evidencia que sugiere que la inhibición de la actividad de EZH2 disminuye la proliferación celular y la invasión. Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de EZH2 serían útiles para el tratamiento del cáncer.

**Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos según la Fórmula (I):



en los que:

A es O o NH;

X es O, N, S, CR<sup>6</sup> o NR<sup>7</sup>;

5 Y es O, N, S, CR<sup>6</sup> o NR<sup>7</sup>;

Z es CR<sup>5</sup> o NR<sup>8</sup>; en los que cuando X es O, S o NR<sup>7</sup>, Y es N o CR<sup>6</sup> y Z es CR<sup>5</sup>; cuando Y es O, S o NR<sup>7</sup>, X es N o CR<sup>6</sup> y Z es CR<sup>5</sup>; y cuando Z es NR<sup>8</sup>, Y es N o CR<sup>6</sup> y X es N o CR<sup>6</sup>;

10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, R<sup>a</sup>O(O)CNH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en los que cada cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

20 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, heterocicloalquiloxi-, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, hidroxilo, oxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-; o 2 sustituyentes opcionales cualquiera sobre dicho alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono al(a los) 30 cual(es) se unen representan un anillo de 5 a 8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, hidroxilo, oxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

35 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -B(OH)<sub>2</sub>, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, por R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

45 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, con R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

55 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, arilo, y heteroarilo, en el que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>),

heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo o heteroarilo;

cada R<sup>c</sup> es independientemente -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; y

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, arilo, arilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heteroarilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o heteroarilo, en los que cualquiera de dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CON(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -SO<sub>2</sub>N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>;

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tomados junto con el nitrógeno al que se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, hidroxilo, oxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente fusionado a un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En el presente documento también se describe un procedimiento de inducción de apoptosis en células cancerosas de tumores sólidos; tratamiento de cánceres de tumor sólido.

Otro aspecto de la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2, tal como induciendo apoptosis en células cancerosas.

En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades por EZH2. Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad mediada por EZH2.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

En otro aspecto se proporciona procedimientos de administración conjunta de los compuestos inventados en la presente de Fórmula (I) con otros principios activos.

## Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definieron anteriormente.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que:

A es O o NH;

X es O, N, S, CR<sup>6</sup> o NH<sup>7</sup>;

Y es s O, N, S, CR<sup>6</sup> o NR<sup>7</sup>;

Z es CR<sup>5</sup> o NR<sup>8</sup>; en los que cuando X es O, S, o NR<sup>7</sup>, Y es N o CR<sup>6</sup> y Z es CR<sup>5</sup>; cuando Y es O, S o NR<sup>7</sup>, X es N o CR<sup>6</sup> y Z es CR<sup>5</sup>; y cuando Z es NR<sup>8</sup>, Y es N o CR<sup>6</sup> y X es N o CR<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, R<sup>a</sup>O(O)CNH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en los que cada cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -

SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo o heteroarilo;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -B(OH)<sub>2</sub>, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo o heteroarilo;

cada R<sup>c</sup> es independientemente -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; y

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o heteroarilo, en los que cualquiera de dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CON(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -SO<sub>2</sub>N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>;

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tomados junto con el nitrógeno al que se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, hidroxilo, oxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en los que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente fusionado a un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que A es NH. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que A es O.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que X es O, S o NR<sup>7</sup>; Y es N o CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que X es O o S; Y es N o CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que X es O o S; Y es CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que X es O o S; Y es N; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que X es S; Y es CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que Y es O, S o NR<sup>7</sup>; X es N o CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que Y es O o S; X es N o CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que Y es O o S; X es CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que Y es O o S; X es N; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que Y es S; X es CR<sup>6</sup>; y Z es CR<sup>5</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que Z es NR<sup>8</sup>; Y es N o CR<sup>6</sup>; y X es N o CR<sup>6</sup>.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)O(O)CNHalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heteroarilo y heteroarilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en los que cada cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En

otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>1</sup> es metilo.

En otra realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>2</sup> es metilo.

En otra realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno, amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>. En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>3</sup> es amino. En otra realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>4</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno. En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>4</sup> es metilo o cloro. En otra realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>4</sup> es metilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, -NH(cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))(cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)), -NH(heterocicloalquilo) y -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))(heterocicloalquilo), en los que cualquiera de dicho alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo o cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>Nalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, fenilo o heteroarilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, y heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, cada uno del cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, fenilo, o heteroarilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- el cual está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo o heteroarilo. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- el cual está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, fenilo o heteroarilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- el cual está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo o heteroarilo. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- el cual está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))NH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, fenilo o heteroarilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I); en los que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo y tetrahidropiridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, en los que R<sup>a</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y R<sup>b</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>a</sup> es acetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidropiridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>b</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>). En otra realización, esta invención se refiere a compuesto de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>a</sup> es acetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidropiranilo; y R<sup>b</sup> es metilo o etilo.

5 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>a</sup> es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>; y R<sup>b</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>5</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>a</sup> es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>))<sub>2</sub>; y R<sup>b</sup> es metilo o etilo.

10 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, heteroarilo y ciano, en los que dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo.

15 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo, en los que dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo está opcionalmente sustituido con alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo.

20 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es piridinilo el cual está opcionalmente sustituido con -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

25 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno o halógeno. En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o bromo. En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno o cloro. En una realización más específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es cloro. En otra realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno.

30 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo y heteroarilo, en los que dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo.

35 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

40 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo, en los que dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo está opcionalmente sustituido con alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo.

45 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>7</sup> es fenilo el cual está opcionalmente sustituido con -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>7</sup> es piridinilo el cual está opcionalmente sustituido con -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-.

50 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo y fenilo, en los que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

En una realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que:

X es O, S o NR<sup>7</sup>;

Y es N o CR<sup>6</sup>;

Z es CR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es metilo o cloro;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- y heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, fenilo o heteroarilo;

10 R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que:

X es O, S o NR<sup>7</sup>;

15 Y es N o CR<sup>6</sup>;

Z es CR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es metilo o cloro;

20 R<sup>5</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que:

25 X es N o CR<sup>6</sup>;

Y es O, S o NR<sup>7</sup>;

Z es CR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

30 R<sup>4</sup> es metilo o cloro;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- y heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, fenilo o heteroarilo;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

35 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que:

X es N o CR<sup>6</sup>;

Y es O, S o NR<sup>7</sup>;

40 Z es CR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es metilo o cloro;

R<sup>5</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

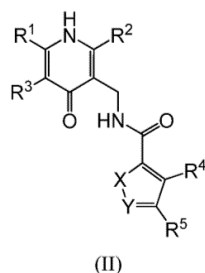
45 R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

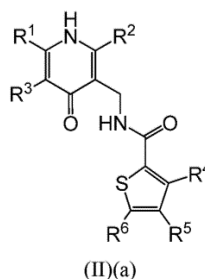
En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (II):





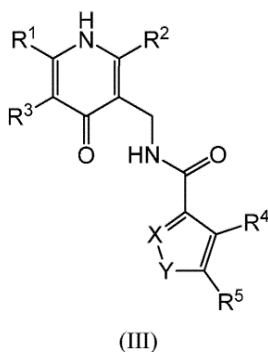
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que X es O, S o NR<sup>7</sup>; Y es N o CR<sup>6</sup>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se definen según la Fórmula (I). En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en los que X es O o S e Y es N o CR<sup>6</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en los que X es O o S e Y es CR<sup>6</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en los que X es O o S e Y es N. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en los que X es S e Y es CR<sup>6</sup>.

En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (II)(a):



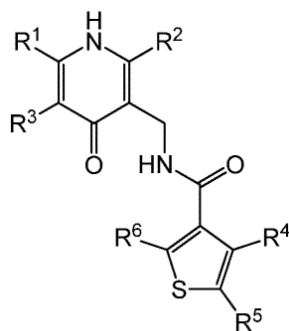
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se definen según la Fórmula (I).

En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (III):



- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y es O, S o NR<sup>7</sup>; X es N o CR<sup>6</sup>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se definen según la Fórmula (I). En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en los que Y es O o S y X es N o CR<sup>6</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en los que Y es O o S y X es CR<sup>6</sup>. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en los que Y es O o S y X es N. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en los que Y es S y X es CR<sup>6</sup>.

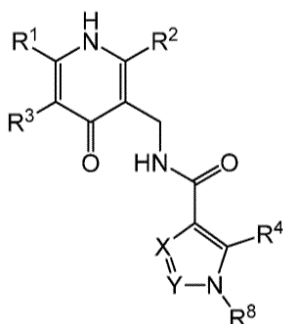
- En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (III)(a):



(III)(a)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se definen según la Fórmula (I).

En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que X es N o  $CR^6$ ; Y es N o  $CR^6$ ; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^8$  se definen según la Fórmula (I). En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en los que X es N e Y es  $CR^6$ . En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en los que X es  $CR^6$  e Y es N. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en los que X e Y son cada uno independientemente  $CR^6$ . En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en los que X e Y son cada uno N.

Los compuestos específicos de esta invención incluyen:

*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;

*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;

*N*-((5-amino-2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida; y

2-bromo-*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Generalmente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico se pueden preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácidos, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos,

hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y nafataleno-2-sulfonatos.

- Se pueden preparar sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido haciendo reaccionar con una base adecuada. Tal sal farmacéuticamente aceptable se puede fabricar con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, el cual incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales fabricadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibencil-etilenodiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

- Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estas se deberían considerar que forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxálico o trifluoroacetato, aunque no en las propias farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Igualmente, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (I) puede existir en formas tautoméricas distintas de las mostradas en la fórmula y estas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Hay que entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares anteriormente definidos en el presente documento. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. Hay que entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares anteriormente definidos en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a los enumerados en la Fórmula (I) y siguientes, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo tal como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

- Compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los anteriormente mencionados isótopos y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo, aquellos dentro de los cuales están incorporados isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en TEP (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en TCEFU (tomografía computerizada de emisión de fotón único), todos útiles en la realización de imágenes de cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, requerimientos de semivida *in vivo* incrementada o dosis reducida y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I) y siguientes de esta invención generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de más adelante, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

- La invención además proporciona una composición farmacéutica (también referida como formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes (también referido como vehículos y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales al receptor del mismo (es decir, el paciente).

- Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar el porte o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de aumentar la conformidad del paciente.

- Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, desintegradores, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, hemectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y agentes de tamponamiento. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir más de una función y pueden servir funciones alternativas dependiendo de cómo muchos de los excipientes están presentes en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.
- Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica para capacitarlos para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, hay un número de recursos que están disponibles para los expertos en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Company), "The Handbook of Pharmaceutical Additives" (Gower Publishing Limited), y "The Handbook of Pharmaceutical Excipients" (la "American Pharmaceutical Association" y la "Pharmaceutical Press").

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la técnica están descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Company).

- Las composiciones farmacéuticas pueden ser en forma farmacéutica de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de modo que las formas farmacéuticas de dosis unitaria múltiples se podrían administrar en un momento dado para alcanzar la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Formulaciones farmacéuticas de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se enumeró anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vías orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicas (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicas), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneas, intramusculares, intravenosas o intradérmicas). Tales composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el(los) excipiente(s).

- Cuando se adapta para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en diferentes unidades tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también se puede incorporar en una formulación de caramelo, una oblea y/o de cinta para la lengua (*tongue tape*) para la administración como medicina de "rápida disolución".

- Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan desmenuzando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico similarmente desmenuzado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

- Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se describió anteriormente, y rellenando gelatina con forma o cubiertas no gelatinosas. Deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido se pueden añadir a la mezcla en polvo antes de la operación de rellenado. También se puede añadir un agente desintegrador o solubilizador tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la capacidad de la medicina cuando se ingesta la cápsula.

- Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes adecuados. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Se formularon comprimidos, por ejemplo, mediante preparación de una mezcla en polvo, granulación o precompresión (*slugging*), adición de un lubricante y desintegrador, y prensado en comprimidos. Se prepara una

- mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente desmenuzado, con un diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciendo un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un filtro. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de la máquina de comprimido y el resultado es precomprimidos imperfectamente formados rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir el pegado al molde formador de comprimido por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprimió en comprimidos. El compuesto o sal de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte que fluye libre y comprimir en comprimidos directamente sin ir a través de las etapas de granulación o precompresión. Se puede proporcionar un revestimiento protector opaco claro que consiste en un revestimiento de sellado de shellac, un revestimiento de azúcar, o material polimérico, y un revestimiento de brillo de cera. Se pueden añadir tintes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosis.
- Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma de unidad de dosis de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de principio activo. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan por el uso de un transportador alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando el compuesto o sal de la invención en un transportador no tóxico. También se pueden añadir solubilizadores y emulsionantes, tales como alcoholes isosteáricos etoxilados y polioxietilen sorbitol éteres, conservantes, aditivos de sabor tal como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- Cuando es apropiado, las formulaciones de unidad de dosis para la administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustamiento de material particulado en polímeros, cera o similares.

En la presente invención, los comprimidos y las cápsulas son preferidos para la administración de la composición farmacéutica.

- De acuerdo con otro aspecto de la invención se ha proporcionado un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o incorporar) un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo con al menos un excipiente. También se proporciona un procedimiento de tratamiento en un mamífero, especialmente un humano. Los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación celular. Los estados de enfermedad que se pueden tratar por los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cáncer (discutido más, a continuación), enfermedad autoinmune, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injerto, enfermedad de intestino inflamatorio, proliferación inducida después de procedimientos médicos, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, angioplastia y similares. Se aprecia que en algunos casos las células no pueden estar en un estado de híper o hipo proliferación (estado anormal) y aún requieren tratamiento. Por ejemplo, durante la cura de heridas, las células pueden estar proliferando "normalmente", pero se puede desear mejora de la proliferación. Por tanto, una realización incluye aplicación a células o individuos aquejados o impedir el sufrimiento con uno cualquiera de estos trastornos o estados.
- Las composiciones y los procedimientos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento del cáncer incluyendo tumores tales como de próstata, mama, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles en el tratamiento de tumores metastásicos o malignos. Más particularmente, cánceres que se pueden tratar mediante las composiciones y los procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tipos de tumor tales como carcinomas y sarcomas astrocíticos, de mama, cervicales, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, laríngicos, de pulmón, orales, de ovario, próstata y tiroides. Más específicamente, estos compuestos se pueden usar para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatosa, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transitoria, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma de ampolla, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula de retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de célula gigante maligna, osteocronfroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma,

osteoma osteoide y tumores de célula gigante; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucínico, carcinoma no clasificado), tumores de célula tecal-granulosa, tumores de célula de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionaria), trombas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, nevo displásico molas, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas adrenales: neuroblastoma. Por tanto, el término "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula aquejada por una cualquiera o relaciona con las afecciones anteriormente identificadas.

Los presentes compuestos se pueden combinar con o administrar conjuntamente con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que pueden aumentar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una realización, terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidado paliativo (por ejemplo, al menos un agente antiemético). En una realización, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterapéutico. En una realización particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico. En otra realización más, la invención comprende un régimen terapéutico en el que los inhibidores de EZH2 de esta descripción no están dentro ni son de los propios activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, la cual puede o no puede ser activa como terapia autónoma, la combinación proporciona un resultado terapéutico.

Por el término "administración conjunta" y derivados de mismo como se usa en el presente documento se refiere a o bien administración simultánea o a cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de EZH2, como se describe en el presente documento, y un principio o principios activos adicionales, conocidos por ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo tratamiento por quimioterapia y radiación. El término principio o principios activos adicionales, como se usa en el presente documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administran a un paciente en necesidad de tratamiento para cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad de tiempo cercana uno a otro. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto se puede administrar tópicamente y otro compuesto se puede administrar oralmente.

Generalmente, cualquier agente antineoplásico que tiene actividad frente a tumor susceptible a tratar se puede administrar conjuntamente en el tratamiento de cánceres especificados en la presente invención. Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en "Cancer Principles and Practice of Oncology" de V.T. Devita and S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las particulares características de los fármacos y el cáncer implicado. Agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epidodoflotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolatos; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la ruta de transducción de la señal; inhibidores de la angiogénesis de la no receptor tirosina quinasa; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Generalmente, se puede utilizar cualquier agente quimioterapéutico que tiene actividad frente a un neoplasma susceptible a tratar en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de la invención. Agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, análogos de nucleósido, inhibidores de topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; retinoides, inhibidores de histona deacetilasa; inhibidores de la ruta de transducción de la señal que incluyen inhibidores del crecimiento celular o función del factor de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis, e inhibidores de serina/treonina u otros de quinasa; inhibidores de la quinasa ciclina dependiente;

terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Análogos de nucleósido son aquellos compuestos que se convierten a desoxinucleótidos trifosfato y se incorporan dentro de la replicación del ADN en lugar de citosina. Las ADN metiltransferasas llegan a estar covalentemente unidas a las bases modificadas dando como resultado una enzima inactiva y metilación de ADN reducida. Ejemplos

- 5 de análogos de nucleósido incluyen azacitidina y decitabina que se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento de linfoma de linfocito T cutáneo. Las HDAC modifican la cromatina por la desacetilación de las histonas. Además, tienen una diversidad de sustratos incluyendo numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Otros inhibidores de HDAC están en desarrollo.
- 10 Los inhibidores de la ruta de transducción de la señal son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que suscita un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es proliferación o diferenciación celular o supervivencia. Los inhibidores de la ruta de transducción de la señal útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de receptor tirosina quinasa, no receptor tirosina quinasa, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidil inositol-3-OH quinasa, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras. Se pueden emplear inhibidores de la ruta de transducción de la señal en combinación
- 15 con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos anteriormente descritos.

Los inhibidores de la angiogénesis de receptor quinasa también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis en relación con VEGFR y T1-2 se discuten anteriormente de acuerdo con los inhibidores de transducción de la señal (ambos son receptor tirosina quinasa). Otros inhibidores se pueden usar en

- 20 combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, los cuales no reconocen VEGFR (el receptor tirosina quinasa), pero se une al ligando; inhibidores de molécula pequeña de integrina ( $\alpha_v\beta_3$ ) que inhiben la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTQ) también puede resultar útil en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Diversos inhibidores de los receptores del factor de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas del

- 25 ligando, anticuerpos, inhibidores de la tirosina quinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores del receptor del factor de crecimiento se puede emplear en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y procedimientos/ usos descritos en el presente documento. Trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un inhibidor de anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbix™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a, lapatinib (Tykerb®) y erlotinib (TARCEVA®). Mesilato de imatinib (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos frente a microtúbulos de células

- 35 tumorales durante la fase M o la mitosis del ciclo celular. Ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de vinca.

Los diterpenoides, los cuales se derivan de fuentes naturales, son agentes anticancerosos específicos a fase que actúan en las fases G<sub>2</sub>/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de  $\beta$ -tubulina de los microtúbulos, mediante la unión con esta proteína. Parece que el desensamblaje de la proteína, a continuación,

- 40 se inhibe con detención de mitosis y muerte celular después. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su docetaxel análogo.

Paclitaxel, 5 $\beta$ ,20-epoxi-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y

- 45 está comercialmente disponible como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia taxano de terpenos. Se aisló primero en 1971 por Wani y col. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2.325 (1971), quien caracterizó su estructura por procedimientos químicos y cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad de paclitaxel de unirse a tubulina, inhibiendo de ese modo el crecimiento de la célula cancerosa. Schiff y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1.561-1.565 (1980); Schiff y col., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256:10.435-10.441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D.G.I. Kingston y col., "Studies in Organic Chemistry" vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) págs. 219-235.

Paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman y col., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire y col., *Ann. Int. Med.*, 111:273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes y col., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1.797, 1991.). Es un candidato

- 55 potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig y col., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cuello y cabeza (Forastire y col., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de enfermedad de riñón poliquístico (Woo y col., *Nature*, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. Tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de médula ósea (líneas celulares

múltiples, Igloff, R.J. y col, "Cancer Chemotherapy Pocket Guide", 1998) en relación con la duración de la dosis antes de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. y col., *Seminars in Oncology*, 3(6) p. 16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina N-terc-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está comercialmente disponible como solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-deacetil-bacatina II, extraído de la hoja del tejo europeo. La toxicidad dosis limitante de docetaxel es neutropenia.

Los alcaloides de vinca son agentes antineoplásicos específicos a fase derivados de la planta de bígaro. Los alcaloides de vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase con muerte celular después. Ejemplos de alcaloides de vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Vinblastina, sulfato de vincalcoblastina, está comercialmente disponible como VELBAN® como solución inyectable. Aunque, tiene posible indicación como terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas incluyendo la Enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario dosis limitante de la vinblastina.

Vincristina, vincalcoblastina, 22-oxo-, sulfato, está comercialmente disponible como ONCOVIN® como solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también se ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Alopecia y efectos secundarios neurológicos son el efecto secundario más común de la vincristina y en menor medida se dan una mielosupresión y efectos de mucositis gastrointestinal.

Vinorelbina, [R-(R\*,R\*)-2,3-dihidroibutanodioato de 3',4'-dideshidro-4'-deoxi-C'-norvincalcoblastina (1:2)(sal)], comercialmente disponible como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón de célula no pequeña, de mama avanzado y de próstata refractario a hormona. La mielosupresión es el efecto secundario dosis limitante de la vinorelbina.

Complejos de coordinación de platino son agentes anticancerosos no específicos a fase, los cuales son interactivos con ADN. Los complejos de platino entran en células tumorales, se someten a acuación y forman reticulaciones intra e intercadena con ADN causando efectos biológicos adversos al tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.

Cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está comercialmente disponible como PLATINOL® como solución inyectable. El cisplatino principalmente está indicado en el tratamiento de cáncer testicular y de ovario metastático y cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios dosis limitantes principales del cisplatino son nefrotoxicidad, la cual se puede controlar por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

Carboplatino, platino, [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de diamina, está comercialmente disponible como PARAPLATIN® como solución inyectable. El carboplatino está principalmente indicado en el tratamiento de primera y segunda línea de carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad dosis limitante del carboplatino.

Los agentes alquilantes son agentes anticancerosos no específicos a fase y electrófilos fuertes. Generalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con ADN a través de restos nucleófilo de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Tal alquilación altera la función del ácido nucleico conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

Ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está comercialmente disponible como solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios dosis limitantes más comunes de la ciclofosfamida.

Melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está comercialmente disponible como solución inyectable o comprimidos como ALDERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no extirpable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario dosis limitante más común del melfalán.

Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está comercialmente disponible como LEUKERAN®



comprimidos. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica, y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario dosis limitante más común del clorambucilo.

- 5 Busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, esta comercialmente como MYLERAN® comprimidos. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielogenosa crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario dosis limitante más común del busulfán.

- 10 Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está comercialmente disponible como viales sencillos de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas de no Hodgkin. La mielosupresión retrasada es el efecto secundario dosis limitante más común de la carmustina.

Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está comercialmente disponible como viales sencillos de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastático y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios dosis limitantes más comunes de la dacarbazina.

- 15 Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos a fase, los cuales se unen o intercalan con ADN. Generalmente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o ruptura de cadena, lo cual altera la función normal de los ácidos nucleicos conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como dactinomicina, antrocilinas tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

- 20 Dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está comercialmente disponible en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilms y rhabdomyosarcoma. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios dosis limitantes más comunes de la dactinomicina.

- 25 Daunorrubicina, hidrocloreto de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está comercialmente disponible como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de leucemia nolinfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario dosis limitante más común de la daunorrubicina.

- 30 Doxorubicina, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona hidrocloreto, está comercialmente disponible como forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está principalmente indicada para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario dosis limitante más común de la doxorubicina.

- 35 Bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está comercialmente disponible como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de célula escamosa, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios dosis limitantes más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

- 40 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos a fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas generalmente afectan a las células en las fases S y G<sub>2</sub> del ciclo celular para formar un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN causando roturas de cadena de ADN. Las roturas de cadena se acumulan y le sigue la muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

- 45 Etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin 9[4,6-O-(R)-etiliden- $\beta$ -D-glucopiranosido], está comercialmente disponible como solución inyectable o cápsulas como VePESID® y comúnmente se conoce como VP-16. El etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cánceres de pulmón de célula no pequeña y testicular. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que trombocitopenia.

- 50 Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin 9[4,6-O-(R)-teniliden- $\beta$ -D-glucopiranosido], está comercialmente disponible como una solución inyectable como VUMON® y es comúnmente conocido como VM-26. El tenipósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario dosis limitante más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

- 55 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos a fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de la base purina o

pirimidina y limitando de ese modo la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no procede y le sigue muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolito incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

- 5 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está comercialmente disponible como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora en tanto ARN como ADN. El resultado generalmente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios dosis limitantes del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

- 10 Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está comercialmente disponible como CYTOSAR-U® y comúnmente se conoce como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad a fase celular en la fase S inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN creciente. La citarabina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

- 15 Mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad a fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo hasta ahora no especificado. La mercaptopurina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina en altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina.

- 20 Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad a fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo hasta ahora no especificado. La tioguanina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario dosis limitante más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, se dan los efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser dosis limitantes. Otros análogos de purina incluyen pentostanina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

- 25 Gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (β-isómero), está comercialmente disponible como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad a fase celular en la fase S y mediante bloqueo de la progresión de células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón de no célula pequeña localmente avanzado y solo en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario dosis limitante más común de la administración de la gemcitabina.

- 30 Metotrexato, ácido N-[4[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil-L-glutámico, está comercialmente disponible como metotrexato sodio. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S mediante inhibición de la síntesis de ADN, reparación y/o replicación a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no de Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son el efecto secundario esperado de la administración del metotrexato.

- 35 Camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o bajo desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. La actividad citotóxica de las camptotecinas se cree que está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a irinotecán, topotecán y diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina descrita más adelante.

- 40 HCl de irinotecán, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

- 45 Irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se da como resultado de roturas irreparables de la doble cadena causadas por interacción del complejo ternario topoisomerasa I:ADN:irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento de cáncer metastático del colon o recto. Los efectos secundarios dosis limitantes de HCl de irinotecán son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

HCl de topotecán, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución

inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I-ADN y previene la religación de roturas de cadena sencillas causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastático del cáncer de ovario y pulmón de célula pequeña. El efecto secundario dosis limitante del HCl de topotecán es mielosupresión, principalmente neutropenia.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas farmacéuticas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo para dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, más preferentemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), dependiendo de la afección a tratar, la vía de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las

10 composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas farmacéuticas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se enumeró anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando un compuesto de fórmula (I) con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

20 Composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 Las cápsulas se fabricaron preparando una mezcla de polvo, como se describió anteriormente y rellenando cubiertas de gelatina con forma. Deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido se pueden añadir a la mezcla en polvo antes de la operación de rellenado. También se puede añadir un agente desintegrador o solubilizador tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la capacidad del medicamento cuando se ingesta la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes adecuados. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación,

30 almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulación o precompresión, adición de un lubricante y desintegrador, y prensado en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente desmenuzado, con un diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular por moldes formadores de comprimido por medio de la adición de ácido esteárico, sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte que fluye libre y comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Se

35 pueden proporcionar un revestimiento protector claro u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de shellac, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento de brillo de cera. Se pueden añadir tintes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma de unidad de dosis de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula (I). Los jarabes se

50 pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se prepararon por el uso de un transportador alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando el compuesto en un transportador no tóxico. También se pueden añadir solubilizadores y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilen sorbitol éteres, conservantes, aditivos de sabor tal como aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

55 Cuando es apropiado, las composiciones farmacéuticas de unidad de dosis para la administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material de partícula en polímeros, cera o similares.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parental incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que vuelven la composición isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multi dosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en una condición de congelación en seco (liofilización) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Se debería entender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del receptor previsto, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y estará por último en la discreción del auxiliar que prescribe la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de la anemia generalmente estará en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor por día, adecuadamente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad actual por día será adecuadamente de 7 a 700 mg y esta cantidad puede estar dada en una dosis única por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis por día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc. se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) por sí. Se prevé que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones referidas anteriormente.

### **Definiciones**

Los términos se usan con sus significados aceptados. Las siguientes definiciones se proponen aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un resto de hidrocarburo lineal o ramificado saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un resto de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isotubilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

Cuando el término "alquilo" se usa en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" o "arilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", el término "alquilo" pretende abarcar un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalente, en el que el punto de unión está a través del resto alquilo. El término "haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" pretende significar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, el cual es el mismo o diferente, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, el cual es un radical de carbono de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos "haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub> (trifluorometilo), -CCl<sub>3</sub> (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo. Ejemplos de grupos "arilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, bencilo (fenilmetilo), 1-metilbencilo (1-feniletilo), 1,1-dimetilbencilo (1-fenilisopropilo) y fenetilo (2-feniletilo). Ejemplos de grupos "hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxisopropilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, definido anteriormente en el presente documento, unido a través de un átomo de unión a oxígeno. El término "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de unión a oxígeno. Grupos "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi.

Cuando se usa "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático, saturado, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Grupos "cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquiloxi-" se refiere a un grupo que contiene un radical cicloalquilo, anteriormente definido en el presente documento, unido a través de un átomo de unión a oxígeno. Grupos "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquiloxi-" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

Como se usa en el presente documento, el término “bicicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico, saturado, con puente, fusionado o espiro que contiene el número especificado de átomos de carbono. Grupos “(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)bicicloalquilo” incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, octahidropentaleno, biciclo[4.2.0]octilo, decahidronaftaleno, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[3.4]octilo, espiro[2.5]octilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[3.5]nonilo y espiro[4.5]decilo.

Los términos “halógeno” y “halo” representan sustituyentes de cloro, fluoro, bromo o yodo. “hidroxi” o “hidroxilo” se pretende que signifiquen el radical -OH.

- 10 “Heterocicloalquilo” representa un grupo o resto que comprende una radical monocíclico o bicíclico monovalente no aromático, el cual está saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3 a 10 átomos de anillo, que incluye 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, azabicilo[3.2.1]octilo, azabicilo[3.3.1]nonilo, azabicilo[4.3.0]nonilo, oxabicilo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopianilo y 1,5,9-triazaciclododecilo.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo-” se refiere a un grupo que contiene un radical heterocicloalquilo, definido anteriormente en el presente documento, unido a través de un átomo de unión a oxígeno. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo- útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, azabicilo[3.2.1]octilo, azabicilo[3.3.1]nonilo, azabicilo[4.3.0]nonilo, oxabicilo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopianilo y 1,5,9-triazaciclododecilo.

- 30 El término “arilo” se refiere a grupos monocíclicos o bicíclicos fusionados que tienen 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple la Regla de Hückel. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluoreno, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término “arilo” también incluye cada isómero posicional posible de un radical de hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene carbono(s) y al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo N-óxidos. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener 1 a 8 heteroátomos. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 10 átomos miembros. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 6 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Heteroarilos de 5 a 6 miembros ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo. Otros grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxolilo, benzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, dihidrobenzimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalcinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

- 50 Como se usa en el presente documento, el término “ciano” se refiere al grupo -CN.

Como se usa en el presente documento, el término “opcionalmente” significa que el(los) suceso(s) posteriormente descrito(s) puede(n) o no puede(n) darse, e incluye tanto el(los) evento(s) que se da(n) como el(los) evento(s) que no se dan(n).

- 55 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la frase “opcionalmente sustituido” o variantes de la misma indica una sustitución opcional, incluyendo grados múltiples de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes. La frase se debería interpretar como duplicado de las sustituciones descritas y representadas en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término “tratamiento” se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar

o reducir uno o más síntomas de la afección, frenar o eliminar la progresión de la afección, y prevenir o retrasar la recurrencia de la afección en un paciente o sujeto previamente aquejado o diagnosticado.

Como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que suscitará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando, por ejemplo, un investigador o médico.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de la enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o un descenso en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para aumentar la función fisiológica normal. Para su uso en la terapia, cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I), así como sales del mismo, se pueden administrar como el compuesto químico bruto. Además, el principio activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

### **Preparación del compuesto**

#### **Abreviaciones**

|    |   |   |
|----|---|---|
| 15 | Boc <sub>2</sub> O                            | dicarbonato de di-terc-butilo   |
|    | CaCl <sub>2</sub>                             | cloruro de calcio (II)  |
|    | CH <sub>3</sub> Cl                            | cloroformo  |
|    | CH <sub>3</sub> CN                            | acetonitrilo  |
|    | DCE   | 1,2-dicloroetano  |
| 20 | DCM   | diclorometano   |
|    | DMAP  | 4-dimetilaminopiridina  |
|    | DMF   | <i>N,N</i> -dimetilformamida  |
|    | DMSO  | dimetilsulfóxido  |
|    | EtOAc   | acetato de etilo  |
| 25 | EDC   | hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
|    | EP  | electropulverización  |
|    | Et <sub>2</sub> O                             | dietil éter   |
|    | EtOAc   | acetato de etilo  |
|    | EtOH  | etanol  |
| 30 | h   | hora(s)   |
|    | HCl   | ácido clorhídrico   |
|    | H <sub>2</sub> O                              | agua  |
|    | HOAt  | 1-hidroxi-7-azabenzotriazol   |
|    | HOBt  | 1-hidroxibenzotriazol   |
| 35 | HPLC  | cromatografía líquida de alta resolución                                      |
|    | LCMS  | cromatografía líquida espectrometría de masas                                 |
|    | MeOH  | metanol   |
|    | MgCl <sub>2</sub>                             | cloruro de magnesio   |
|    | MgSO <sub>4</sub>                             | sulfato de magnesio   |
| 40 | min   | minuto(s)   |
|    | MS  | espectrometría de masas   |
|    | NaBH <sub>4</sub>                             | borohidruro de sodio  |
|    | NaBH(OAc) <sub>3</sub>                        | triacetoxiborohidruro de sodio  |
|    | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>               | carbonato de sodio  |
| 45 | NaHCO <sub>3</sub>                            | bicarbonato de sodio  |
|    | NaOH  | hidróxido de sodio  |
|    | Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | tiosulfato de sodio   |
|    | NBS   | <i>N</i> -bromosuccinimida  |
|    | NH <sub>3</sub>                               | amoníaco  |
| 50 | NH <sub>4</sub> Cl                            | cloruro de amonio   |
|    | NH <sub>4</sub> OH                            | hidróxido de amonio   |
|    | NIS   | <i>N</i> -iodosuccinimida   |
|    | NMM   | <i>N</i> -metilmorfolina  |
|    | PyBroP®                                       | hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio                              |
| 55 | sat.  | saturado  |
|    | TBME  | terc-butyl metil éter   |
|    | THF   | tetrahidrofurano  |
|    | TFA   | ácido trifluoroacético  |

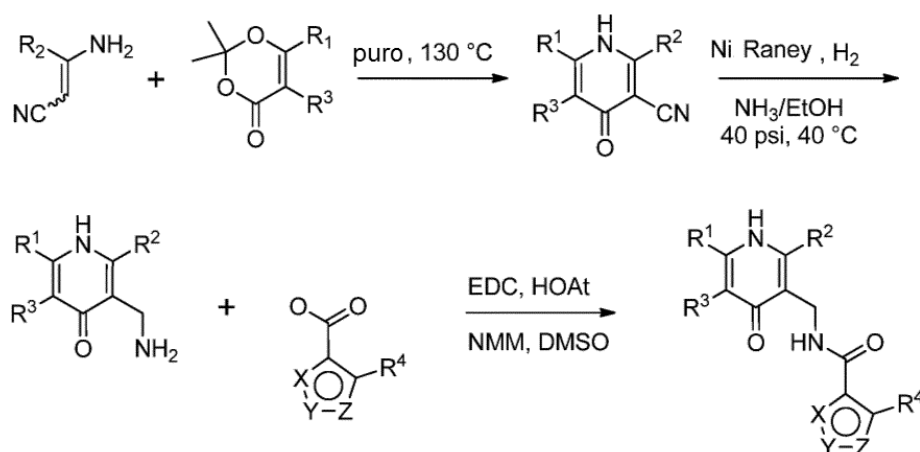
#### **Esquemas genéricos de la síntesis**

60 Los compuestos de esta invención se pueden fabricar mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo los

procedimientos sintéticos estándar bien conocidos. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se exponen más adelante y, a continuación, los compuestos específicos de la invención se preparan en los ejemplos de trabajo. El experto en la técnica apreciará que, si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que es estable a las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un momento adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermediario deseado o compuesto diana. En todos los esquemas descritos más adelante, los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan según los procedimientos estándar de la síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts, (1991) "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se eliminan en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente obvios para los expertos en la técnica. La selección de los procesos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución será coherente con la preparación de los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o están fabricados a partir de materiales de partida comercialmente disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

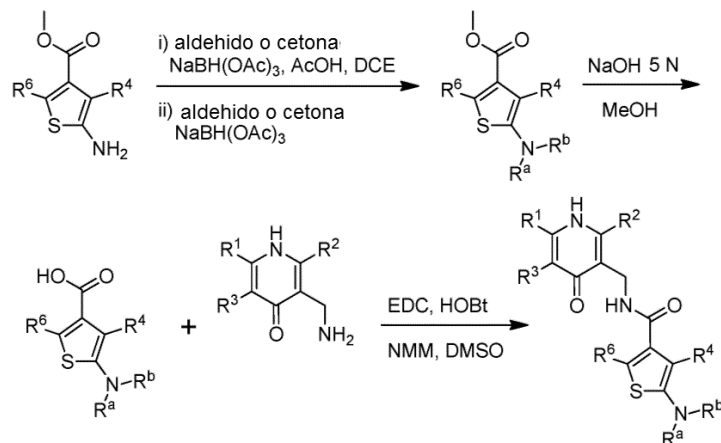
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 1 o procedimientos análogos. Un 3-aminoacilonitrilo apropiadamente sustituido se condensa con una 1,3-dioxin-4-ona apropiadamente sustituida con calentamiento para producir una 1,4-dihidropiridin-4-ona. La reducción del nitrilo bajo las condiciones apropiadas, tales como con un catalizador de níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno, seguido de acoplamiento de la amina resultante con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido proporciona compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).



Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar según el Esquema 2 o procedimientos análogos. Sucesivas alquilaciones reductoras de un 5-amino-tiemo-3-carboxilato apropiadamente sustituido (o su regioisómero) con aldehídos apropiadamente sustituidos o cetonas proporcionan las aminas sustituidas. La saponificación del éster, seguido de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida proporciona compuestos de Fórmula (I).

Esquema 2: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).



## Procesos experimentales

Las siguientes directrices se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos en el presente documento. Todas las reacciones se condujeron bajo una presión positiva de nitrógeno usando objetos de cristal secados en horno, a menos que se indique lo contrario. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas de baño), y son aproximadas. Los líquidos sensibles a aire y humedad se transfirieron por jeringuilla. Los reactivos se usaron como se basaron en las especificaciones del vendedor. El enfriamiento a temperaturas por debajo de -70 °C se llevaron a cabo usando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y el sulfato de sodio usados como agentes secantes eran de grado anhidro, y se usaron de manera intercambiable. Los disolventes descritos ya que se separan "*in vacuo*" o "bajo presión reducida" se hicieron por tanto por evaporación rotatoria.

La cromatografía de gel de sílice de fase normal preparativa se llevó a cabo usando o bien un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con cartuchos de gel de sílice RediSep o ISCO Gold (4 g a 330 g), o un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g a 300 g) o un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10 g a 100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se llevó a cabo usando la columna YMC-pack (ODS-A 75x30 mm) como fase sólida, a menos que se indique lo contrario. Una fase móvil de 25 ml/min de A (CH<sub>3</sub>CN-TFA al 0,1 %): B (agua-TFA al 0,1 %), se utilizó un gradiente A del 10-80 % (10 min) con detección de UV a 214 nm, a menos que se indique lo contrario.

El espectrómetro de masas cuádruple sencillo APE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) se hizo funcionar usando ionización por electropulverización en el modo de detección de ion positivo. El gas nebulizante se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, EE.UU.) y se liberó a 65 psi y el gas cortina era nitrógeno de alta pureza liberado a partir de un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 50 psi. El voltaje aplicado a la aguja del electropulverizador era de 4,8 kV. El orificio se fijó a 25 V y el espectrómetro de masas funcionó a una tasa de 0,5 barrido/s usando una masa de etapa de 0,2 uma y datos de perfil de recolección.

Procedimiento A LCMS. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando un automuestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringuilla de 10 µl halmiton que realizó la inyección en una válvula de inyección Valco 10 puertos. La bomba de HPLC era una Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) manejada a 0,3 ml/min y un gradiente lineal de A al 4,5 % a B al 90 % en 3,2 min con una pausa de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta de 100 % (H<sub>2</sub>O 0,02 % TFA) en recipiente A y 100 % (CH<sub>3</sub>CN 0,018 % TFA) en recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de columna eran de 1 mm x 40 mm. La detección era por UV a 214 nm, dispersión de la luz evaporativa (ELSD) y MS.

Procedimiento B, LCMS. Alternativamente, se usó un sistema de HPLC analítica Agilent 1100 con una LC/MS y se hizo funcionar a 1 ml/min y un gradiente lineal A al 5 % a B al 100 % en 2,2 min con una pausa de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta de 100 % (H<sub>2</sub>O 0,02 % TFA) en recipiente A y 100 % (CH<sub>3</sub>CN 0,018 % TFA) en recipiente B. La fase estacionaria era Zobax (C8) con un tamaño parcial de 3,5 µm y las dimensiones de columna eran de 2,1 mm x 50 mm. La detección era por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

Procedimiento C, LCMS. Alternativamente, se usó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar (50 x 4,6 mm, 5 µm). HPLC se hizo en el sistema de UPLC Agilent series 1200 equipado con columna SB-C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 µm) eluyendo con CH<sub>3</sub>CN: tampón de acetato de amonio. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker AVANCE 400, con ACD Spec manager v. 10 usado para reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s=singlete, d=doblete, t=triplete, q=cuadruplete, quint=quintuplete, sxt=sextuplete, m=multiplete, dd=doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes, etc. y a indica una señal ancha. Todas las RMN en DMSO-d<sub>6</sub> a menos que se indique lo contrario.

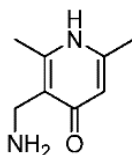
HPLC analítica: los productos se analizaron por el sistema de cromatografía analítica Agilent 1100, con columna Zorbax XDB-C18 de 4,5 x 75 mm (3,5 µm) a 2 ml/min con un gradiente de 4 min desde CH<sub>3</sub>CN (ácido fórmico al 0,1 %) al 5 % a CH<sub>3</sub>CN (ácido fórmico al 0,1 %) al 95 % en H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1 %) y una pausa de 1 min.

## Intermediarios

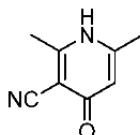
### Intermediario 1

Hidrocloreto de 3-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona



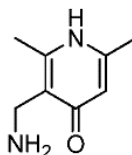


a) 2,6-Dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carbonitrilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-aminobut-2-enonitrilo (10,00 g, 122 mmol), 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (32,4 ml, 244 mmol), y una barra de agitación magnética. El frasco se equipó con un condensador de reflujo y un tubo de CaCl<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). El sólido que formó se recogió, se lavó con EtOAc (20 ml) y se secó para dar 2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carbonitrilo (3,5 g, 19,4 %) como un sólido beis. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s. a., 1H), 6,04 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 148,9.

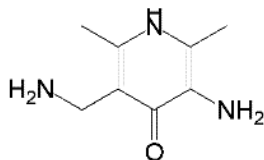
b) Hidrocloruro de 3-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona



Se cargó un matraz de Erlenmeyer de 250 ml con 2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carbonitrilo (360 mg, 2,430 mmol) y NH<sub>3</sub> 2 M frío en EtOH (39,5 ml, 79 mmol). Se añadió EtOH (40 ml) para solubilizar el reactivo restante. La solución se pasó a través de un cartucho de Ni Raney en un reactor de hidrogenación de flujo continuo (40 psi, 40 °C, 1 ml/min) durante 16 h. El disolvente de reacción se separó en vacío y el residuo se disolvió en EtOH (1 ml) y CHCl<sub>3</sub> (15 ml), a continuación, se concentró en vacío. El residuo se disolvió y se concentró en CHCl<sub>3</sub> (2 x 15 ml) y DCM (15 ml). El residuo pegajoso se suspendió en Et<sub>2</sub>O (30 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4 dioxanos (10,63 ml, 42,5 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de dicho tiempo se recogió el sólido blanco por filtración en vacío, se lavó con Et<sub>2</sub>O (10 ml), y se secó bajo alto vacío para dar hidrocloruro de 3-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona (200 mg, 80 %) como sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,26 (s. a., 1H), 3,90 (s. a., 2H), 2,64 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,22 a 1,30 (m, 2H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 152,9.

Intermediario 2

3-Amino-5-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona



a) 2,6-Dimetil-3-nitropiridin-4(1H)-ona



A una solución enfriada (0 °C) de ácido sulfúrico (4,0 ml, 16,24 mmol) se añadió ácido nítrico (en fase gaseosa) (4,0 ml, 16,24 mmol) lentamente durante 5 min. La mezcla se agitó durante 30 min, en dicho tiempo se añadió 2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona (2,0 g, 16,24 mmol) en partes durante 5 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y, a continuación, se calentó a 100 °C durante 2 h, en dicho tiempo se dejó enfriar de nuevo a temperatura

ambiente. La reacción se vertió sobre hielo (33 g) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOH 8 M y el pH se ajustó a 5,3. Los sólidos se filtraron y recogieron para proporcionar 2,6-dimetil-3-nitropiridin-4(1*H*)-ona (440 mg, 15,79 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,84 (s. a., 1H), 6,18 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 168,99.

5 b) 3-Iodo-2,6-dimetil-5-nitropiridin-4(1*H*)-ona



10 A una mezcla de 2,6-dimetil-3-nitropiridin-4(1*H*)-ona (0,44 g, 2,62 mmol) en ácido acético (13 ml) se añadió NIS (0,765 g, 3,40 mmol). La reacción se calentó a 105 °C durante 2 h. A continuación, se paró la reacción con hielo/agua (100 ml) y se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,1 M (2 ml). Los sólidos se filtraron y se recogieron para proporcionar 3-iodo-2,6-dimetil-5-nitropiridin-4(1*H*)-ona (596 mg, 69,7 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,32 (s. a., 1H), 2,28 a 2,31 (m, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 294,9.

c) 2,6-Dimetil-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carbonitrilo



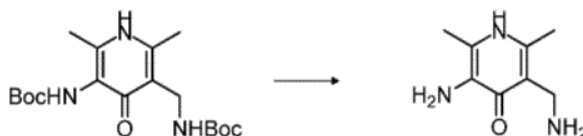
15 Una mezcla de 3-iodo-2,6-dimetil-5-nitropiridin-4(1*H*)-ona (0,59 g, 2,006 mmol) y cianida de cobre (I) (0,359 g, 4,01 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml) se calentó a 125 °C durante 2 h. A continuación, la reacción se paró con hielo/NH<sub>4</sub>Cl sat. (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo durante 1 h. Los sólidos se filtraron y recogieron para proporcionar 2,6-dimetil-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carbonitrilo (176 mg, 40,9 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,78 (s. a., 1H), 2,44 a 2,48 (m, 3H), 2,30 a 2,38 (m, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 193,9.

d) {[5-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino]-2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



20 A una solución enfriada (0 °C) de 2,6-dimetil-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carbonitrilo (1,6 g, 6,21 mmol) en MeOH (60 ml) se añadieron Boc<sub>2</sub>O (4,33 ml, 18,64 mmol) y cloruro de níquel-hexahidrato (0,738 g, 3,11 mmol), seguido de NaBH<sub>4</sub> (2,350 g, 62,1 mmol) lentamente durante aproximadamente 2 min. La reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió dietilenotriamina (2,70 ml, 24,85 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, en dicho tiempo se paró con NaHCO<sub>3</sub> sat., se sometió a extracción con 4:1 EtOAc/THF, y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/DCM, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (columna de 12 g de sílice; Gradiente de B: 10-85 %, A: DCM, B: MeOH al 10 % en DCM) para proporcionar {[5-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino]-2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (880 mg, 38,6 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,08 (s, 1H), 7,57 (s. a., 1H), 6,45 (t, J=5,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J=5,3 Hz, 2H), 2,24 a 2,33 (m, 2H), 2,08 a 2,16 (m, 4H), 1,40 (s, 12H), 1,33 a 1,37 (m, 7H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 368,2.

e) Bis-hidrocloruro de 3-amino-5-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1*H*)-ona



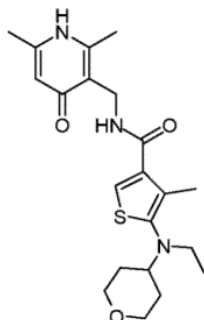
35 Se añadió lentamente una solución de {[5-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino]-2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (880 mg, 2,395 mmol) en EtOAc (25 ml) y CH<sub>3</sub>Cl (5 ml) a una solución de 4M HCl/dioxano (10,18 ml, 40,7 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 4 h, en dicho tiempo se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se concentró para proporcionar 3-amino-5-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1*H*)-ona (686 mg, 119 %).

como su sal de bis-hidrocloruro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,17 (s. a., 3H), 3,82 a 3,92 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,44 a 2,48 (m, 3H), 2,35 a 2,40 (m, 2H). MS(EP)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  168,0.

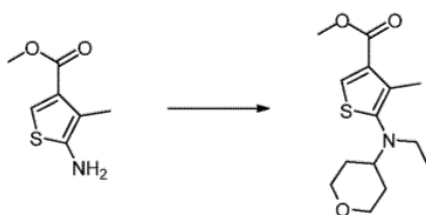
### Ejemplos

#### Ejemplo 1

- 5 *N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

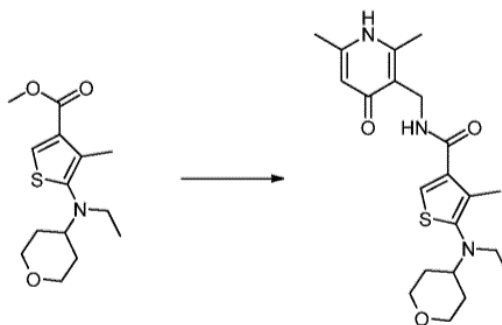


- a) 5-(Etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



- 10 A una solución de 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,92 mmol) en DCE (10 ml) se añadieron ácido acético (0,334 ml, 5,84 mmol) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (322 mg, 3,21 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 min, en dicho tiempo se añadió por partes  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,476 mg, 11,68 mmol). La reacción se agitó durante 90 min. LCMS mostró que la reacción era completa. A la mezcla de reacción se añadió acetaldehído (0,198 ml, 3,50 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (-500 mg). La reacción se agitó durante 1 h, en dicho tiempo se paró con  $\text{NaHCO}_3$  sat., se sometió a extracción con DCM, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de
- 15 gel de sílice (Varian 971IF, 0-50% EtOAc/hexanos, SF25 40g, 15 minutos) para dar 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (750 mg, 89 %) como aceite tostado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H), 3,99 (dt,  $J=10,36$ , 2,02 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,37 (td,  $J=11,87$ , 2,02 Hz, 2H), 2,94 a 3,04 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,75 a 1,82 (m, 2H), 1,58 a 1,62 (m, 2H), 0,96 (t,  $J=7,20$  Hz, 3H). MS(EP)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  284,0.

- 20 b) *N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



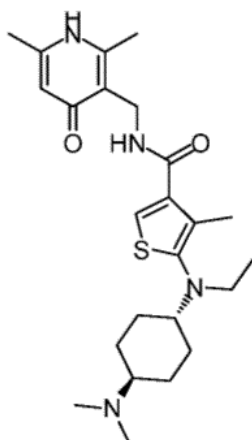
- 25 A una solución de 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,529 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (0,529 ml, 2,65 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con HCl 6 N (0,441 ml, 2,65 mmol). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nuevo.

A una solución del residuo crudo en DMSO (5 ml) se añadió NMM (0,291 ml, 2,65 mmol), 3-(aminometil)-2,6-

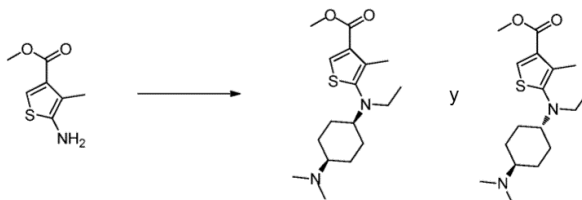
dimetilpiridin-4(1*H*)-ona (97 mg, 0,635 mmol), EDC (122 mg, 0,635 mmol), HOBt (97 mg, 0,635 mmol), y más NMM (0,291 ml, 2,65 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 75 h, en dicho tiempo se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson; CH<sub>3</sub>CN al 5-60%/agua + TFA al 0.1%, columna YMC ODS-A C18 de 75x30 mm DI S-5 um). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. La capa orgánica se concentró, se diluyó con DCM, y se concentró de nuevo para proporcionar *N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (95 mg, 42,3 %) como un sólido espumoso blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,02 (s. a., 1H), 7,99 (s. a., 1H), 7,64 (s, 1H), 5,88 (s. a., 1H), 4,18 (d, *J*=5,31 Hz, 2H), 3,83 (d, *J*=14,15 Hz, 2H), 3,21 a 3,29 (m, 2H), 2,89 a 2,95 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14 a 2,17 (m, 6H), 1,68 (dd, *J*=12,25, 1,89 Hz, 2H), 1,33 a 1,44 (m, 2H), 0,85 a 0,89 (m, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 404,1.

## 10 Ejemplo 2

*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



15 a) 5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo y 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

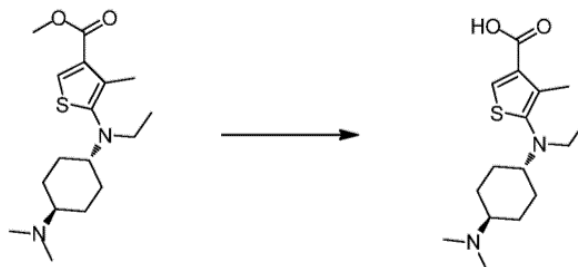


A una solución de 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (800 mg, 4,67 mmol) en DCE (25 ml) se añadieron ácido acético (0,535 ml, 9,34 mmol) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (660 mg, 4,67 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 min, en dicho tiempo se añadió por partes NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3.961 mg, 18,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, en dicho tiempo se añadieron acetaldehído (0,317 ml, 5,61 mmol) y más NaBH(OAc)<sub>3</sub> (990 mg, 4,67 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, en dicho tiempo se paró con NaHCO<sub>3</sub>, se sometió a extracción con DCM, y se concentró. El residuo crudo se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 10-70 %/agua + TFA al 0.1 %, Columna YMC ODS-A C18 75x30 mm DI S-5um, 12 nM Columna 6 min). El residuo semipuro se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> (acuoso sat.). Los compuestos orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM y se evaporaron para proporcionar 5-(((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (mezcla de isómeros *cis* y *trans*) como aceite marrón. MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 325,1.

Los isómeros *cis* y *trans* se separaron por HPLC quiral (Gilson; columna IC 20x250 mm; 20 ml/min; 5:95 EtOH:Heptano) para dar:

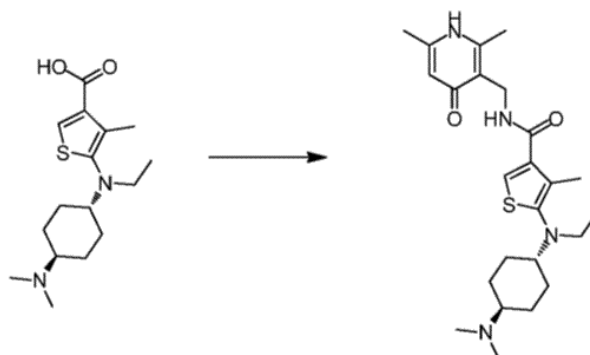
30 5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (180 mg, 11,87 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,94 a 3,00 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,16 (s. a., 1H), 1,83 a 1,91 (m, 2H), 1,71 a 1,80 (m, 2H), 1,44 a 1,51 (m, 4H), 0,93 (t, *J*=7,20 Hz, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 325,2.  
5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (387 mg, 25,5 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,98 (q, *J*=7,07 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 a 2,28 (m, 6H), 2,10 (m, *J*=10,89, 7,36, 3,51, 3,51 Hz, 1H) 1,98 (d, *J*=10,11 Hz, 2H), 1,89 a 1,93 (m, 2H), 1,20 a 1,32 (m, 4H), 0,93 (t, *J*=7,07 Hz, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 325,2.

b) ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



A una solución de 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (380 mg, 1,71 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (1,71 ml, 5,86 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 37 °C, en dicho tiempo se añadió HCl 6 N (1,05 ml). La mezcla se concentró para proporcionar ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (690 mg, 95 %) como sólido. MS(EP)  $[M+H]^+$  311,2.

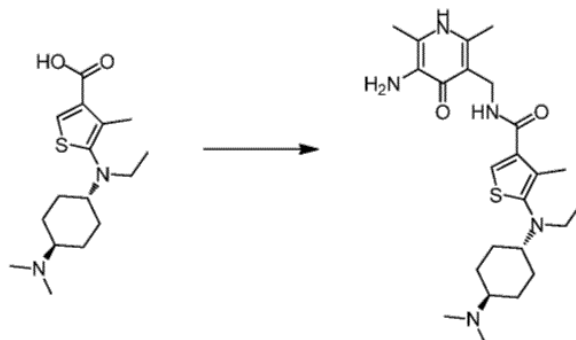
c) *N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



A una solución de ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (150 mg, 0,483 mmol) en DMSO (5 ml) se añadieron NMM (0,266 ml, 2,416 mmol) y 3-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1*H*)-ona (88 mg, 0,580 mmol), seguido de EDC (185 mg, 0,966 mmol), HOBT (148 mg, 0,966 mmol), y más NMM (0,266 ml, 2,416 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (Gilson, CH<sub>3</sub>CN al 5-55 %/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75x30 mm DI S-5  $\mu$ m, 12 nM columna). El residuo se dividió entre EtOAc/MeOH y NaOH 0,1 N. Los compuestos orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, y se concentraron de nuevo para proporcionar *N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (80 mg, 35,4 %) como un sólido espumoso blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0,85 (t, *J*=6,80 Hz, 3H), 1,11 a 1,24 (m, 4H), 1,77 (d, *J*=9,82 Hz, 2H), 1,86 (d, *J*=9,82 Hz, 2H), 2,05 (d, *J*=8,69 Hz, 1H), 2,12 (s. a., 3H), 2,14 (s. a., 6H), 2,15 (s. a., 3H), 2,31 (s, 3H), 2,66 (s. a., 1H), 2,91 (q, *J*=6,80 Hz, 2H), 4,17 (d, *J*=4,15 Hz, 2H), 5,87 (s. a., 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (s. a., 1H), 11,01 (s. a., 1H). MS(EP)  $[M+H]^+$  445,3. Estudios de RMN adicionales (NOE) confirmaron la geometría *trans*.

### Ejemplo 3

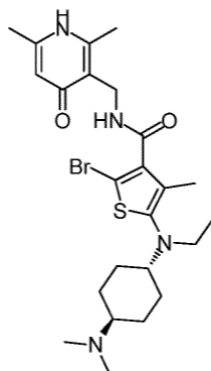
*N*-((5-amino-2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



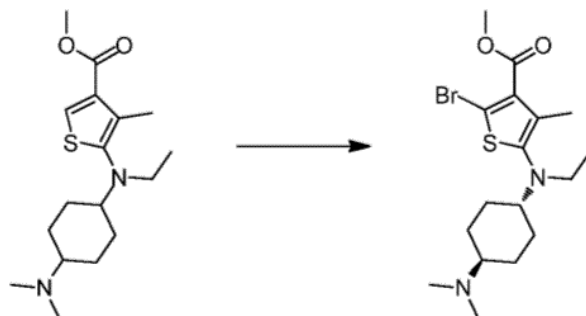
- A una solución de ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (170 mg, 0,274 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron bis-hidrocloreto de 3-amino-5-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1*H*)-ona (79 mg, 0,324 mmol), HOAt (45 mg, 0,329 mmol) y EDC (63 mg, 0,329 mmol), seguido de NMM (2,196 ml, 19,97 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en dicho tiempo se añadió agua (2 ml) y la reacción se dejó reposar durante la noche. La reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (Gilson; Gradiente de B: 8-45 %, A: agua + TFA al 0,1 %, B: CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0,1 %). El residuo resultante se disolvió en MeOH/DCM y TEA (0,3 ml), se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó por cromatografía de columna (columna de 4 g de sílice; Gradiente de B: 25-100 %, A: DCM, A: 90/10/1 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH). El residuo se solidificó a partir de evaporación con CH<sub>3</sub>CN, seguido de TBME para proporcionar *N*-((5-amino-2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (51 mg, 39 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (s, 1H), 8,01 (t, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,15 a 4,30 (m, 4H), 2,90 (q, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,65 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 a 2,18 (m, 12H), 2,01 (s. a., 1H), 1,85 (d, *J*=10,1 Hz, 2H), 1,76 (d, *J*=9,9 Hz, 2H), 1,12 a 1,25 (m, 4H), 0,84 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 460,3.

## Ejemplo 4

- 15 2-Bromo-*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

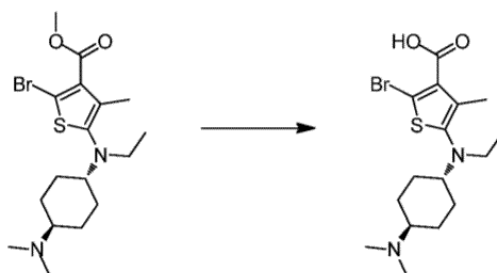


a) 2-Bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



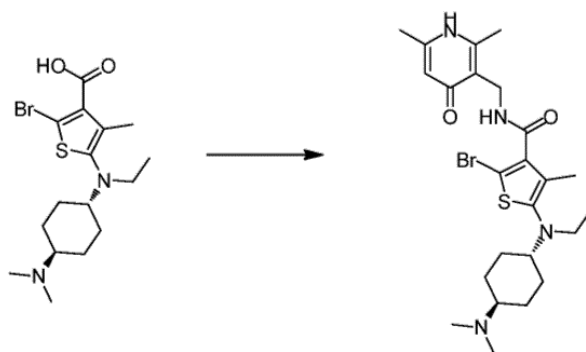
- 20 Una solución de 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (5,21 g, 16,06 mmol) en DMF (32 ml) se trató con NBS (4,00 g, 22,48 mmol) y se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada (pH 9, 1 ml). La suspensión resultante se sometió a extracción con EtOAc (3x75 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron sobre sílice. El material se purificó sobre un Combiflash Rf ISCO® sobre sílice 24 g usando un gradiente de CHCl<sub>3</sub>:MeOH agua/NH<sub>4</sub>OH al 1 % (0-15 %). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-bromo-5-(((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (3,83 g) como mezcla de isómeros *cis* y *trans* de ciclohexilo. A continuación, la mezcla se separó por HPLC (Chiralpak AD-H, 5 micras, 50 mmx250 mm, 97:3:0,1 CH<sub>3</sub>CN:isopropilalcohol:isopropilamina, 100 ml/min) para proporcionar 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato (2,64 g, 6,41 mmol, 39,9 % de rendimiento) como un alquitrán naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,90 (s, 3H), 2,94 (q, *J*=7,07 Hz, 2H), 2,64 a 2,77 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,05 a 2,16 (m, 1H), 1,89 a 2,00 (m, 4H), 1,16 a 1,34 (m, 4H), 0,96 (t, *J*=7,07 Hz, 3H). MS(EP) [M+H]<sup>+</sup> 403, 405.

b) Ácido 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



Una solución de 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,150 g, 0,372 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (0,300 ml) se trató con NaOH 6 M (0,310 ml, 1,859 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 45 °C durante 18 h. La reacción se neutralizó con HCl 5 M (0,372 ml, 1,859 mmol) y se concentró hasta sequedad. MS(EP)  $[M+H]^+$  389.

c) 2-Bromo-*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



A una mezcla de ácido 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,145 g, 0,372 mmol), hidrocloreto de 3-(aminometil)-2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona (0,070 g, 0,372 mmol) y DMAP (4,55 mg, 0,037 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,260 ml, 1,490 mmol), seguido de PyBroP® (0,191 g, 0,410 mmol). La reacción se agitó durante la noche bajo argón a temperatura ambiente. LCMS mostró una mezcla 2:1 del producto y material de partida. La reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se filtró. La purificación del residuo por HPLC preparativa (columna Waters Sunfire de 30x150 mm; CH<sub>3</sub>CN al 10-40 %/TFA al 0,1 % en agua) dio 2-bromo-*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (54 mg, 26 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,03 (s, 1H), 8,20 (t, *J*=4,89 Hz, 1H) 5,87 (s, 1H), 4,20 (d, *J*=4,77 Hz, 2H), 2,88 (q, *J*=6,86 Hz, 2H), 2,62 a 2,71 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,98 a 2,07 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,85 (d, *J*=10,04 Hz, 2H), 1,77 (d, *J*=11,04 Hz, 2H), 1,07 a 1,26 (m, 4H), 0,89 (t, *J*=7,03 Hz, 3H). MS(EP)  $[M+H]^+$  523,2.

## Protocolo de ensayo 1

Se evaluó la capacidad de inhibir la actividad de la metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo PCR2 en los compuestos contenidos en el presente documento. El complejo PRC2 humano se preparó expresando conjuntamente cada una de las 5 proteínas miembro (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de purificación conjunta. La actividad enzimática se midió en un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) donde un grupo metilo tritiado se transfirió de 3H-SAM a un resto de lisina sobre Histona H3 de un mononucleosoma, purificado de las células HeLa. Los mononucleosomas se capturaron sobre perlas de SPA y la señal resultante se lee en un lector de placa ViewLux.

### Parte A. Preparación del Compuesto

1. Preparar reserva 10 mM de compuestos a partir del sólido en DMSO al 100 %.
2. Establecer una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3, concentración superior 10 mM) en DMSO al 100 % para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para controles con DMSO.
3. Dispensar 100 nl del compuesto desde la placa de dilución a dentro de placas de reacción (Grenier Bio-One, 384-pocillos, N° Cat 784075).

### Parte B. Preparación del reactivo

Preparar las siguientes soluciones:

1. Tris-HCl 50 mM, pH 8: para 1 l de tampón base, combinar Tris HCl 1 M, pH 8 (50 ml) y agua destilada (950 ml).
2. 1x Tampón de ensayo: para 10 ml de 1x tampón de ensayo, combinar Tris-HCl 50 mM, pH 8 (9.958 ul), MgCl<sub>2</sub> 1 M (20 ul), DTT 2 M (20 ul) y Tween-20 al 10 % (2 ul) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 4 mM, Tween-20 al 0,002 %.
3. 2x Solución enzimática: para 10 ml de 2x solución enzimática, combinar 1x tampón de ensayo y complejo PRC2 para proporcionar una concentración enzimática final de 10 nM.
4. Suspensión de perla de SPA: para 1 ml de suspensión de perla de SPA, combinar perlas de LEADSeeker revestido con PS-PEI (40 mg) y H<sub>2</sub>O (1 ml) para proporcionar una concentración final de 40 mg/ml.
5. 2x solución de sustrato: para 10 ml de solución de sustrato, combinar 1x tampón de ensayo (9.728,55 ul), 800 ug/ml de mononucleosomas (125 ul), SAM fría 1 mM (4 ul), y 3H-SAM 7,02 uM (142,45 ul; 0,55 mCi/ml) para proporcionar una concentración final de 5 ug/ml de nucleosomas, SAM fría 0,2 uM y 3H-SAM 0,05 uM.
6. 2,67x mezcla de parada (*quench*)/perla: para 10 ml de 2,67x mezcla de parada/perla, combinar ddH<sub>2</sub>O (9.358 ul), SAM fría 10 mM (267 ul), 40 mg/ml de suspensión de perla (375 ul) para proporcionar una concentración final de SAM fría 100 uM y 0,5 mg/ml de perlas de SPA.

#### Parte C. Reacción de ensayo en placas Grenier Bio-One de 384 pocillos

##### Adición del compuesto

1. Dispensar 100 nl/pocillo de 100x compuesto a pocillos de ensayo (como se indicó anteriormente).
2. Dispensar 100 nl/pocillo de DMSO al 100 % a las columnas 6 y 8 para controles alto y bajo, respectivamente.

##### 20 Ensayo

1. Dispensar 5 ul/pocillo de 1x tampón de ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).
2. Dispensar 5 ul/pocillo de 2x solución enzimática a las columnas 1 a 17, 19 a 24.
3. Centrifugar las placas de ensayo durante aproximadamente 1 min a 500 rpm.
4. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
5. Incubar el compuesto/DMSO con la enzima durante 30 min a temperatura ambiente.
6. Dispensar 5 ul/pocillo de 2x solución de sustrato a las columnas 1 a 24.
7. Centrifugar las placas de ensayo durante aproximadamente 1 min a 500 rpm.
8. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
9. Incubar las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

##### 30 Adición de parada/perla

1. Dispensar 5 ul/pocillo de la 3x mezcla parada/perla a las columnas 1 a 24.
2. Sellar la parte superior de cada placa de ensayo con TopSeal adhesivo.
3. Centrifugar las placas de ensayo durante aproximadamente 1 min a 500 rpm.
4. Equilibrar las placas durante >20 min.

##### 35 Lectura de placas

1. Leer las placas de ensayo en el Lector de Placa Viewlux utilizando el filtro de emisión a 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.

La adición del reactivo se puede hacer manualmente o con manipulador de líquido automatizado.

- \*La concentración de DMSO final en este ensayo es del 1 %.
- \*El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.
- \*La concentración de partida final de los compuestos es de 100 µM.

#### Resultados

El porcentaje de inhibición se calculó en relación con el control con DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se fijaron usando los parámetros de ajuste de IC<sub>50</sub> estándar dentro del paquete de programa informático de ajuste de datos ABASE.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 3 se ensayaron generalmente según lo anterior o un ensayo análogo y se encontró que son inhibidores de EZH2. Las actividades biológicas específicas ensayados según tales ensayos se registran en la siguiente tabla. Repetir el(los) proceso(s) de ensayo puede dar como resultado valores de IC<sub>50</sub> diferentes de algún modo.



| Ejemplo | IC <sub>50</sub> de EZH2 (nM) |
|---------|-------------------------------|
| 1       | 316                           |
| 2       | 32                            |
| 3       | 32                            |

## Protocolo de ensayo 2

Se evaluó la capacidad de inhibir la actividad de la metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo PRC2 de los compuestos contenidos en el presente documento. El complejo PRC2 humano se preparó expresando conjuntamente cada una de las 5 proteínas miembro (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de purificación conjunta. La actividad enzimática se midió en un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) en el que un grupo metilo tritiado se transfirió de 3H-SAM a un resto de lisina sobre un sustrato peptídico biotinilado y no metilado derivado de la histona H3. Los péptidos se capturaron sobre perlas de SPA revestidas con estreptavidina y la señal resultante se leyó en un lector de placa ViewLux.

### Parte A. Preparación del compuesto

4. Preparar reserva 10 mM de compuestos a partir de sólido en DMSO al 100 %.
5. Establecer una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:4, concentración superior 10 mM) en DMSO al 100 % para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para controles con DMSO.
6. Dispensar 10 nl del compuesto desde la placa de dilución a dentro de las placas de reacción (Corning, NBS poliestireno 384 pocillos, N° Cat 3673).

### Parte B. Preparación del reactivo

Preparar las siguientes soluciones:

7. 1x tampón base, Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl<sub>2</sub> 2 mM: para 1 l de tampón base, combinar Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 ml), MgCl<sub>2</sub> 1 M (2 ml) y agua destilada (948 ml).
8. 1x tampón de ensayo: para 10 ml de 1x tampón de ensayo, combinar 1x tampón base (9,96 ml), DTT 1 M (40 ul) y Tween-20 al 10 % (1 ul) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8,2, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 4 mM, Tween-20 al 0,001 %.
9. 2x solución enzimática: para 10 ml de 2x solución enzimática, combinar 1x tampón de ensayo (9,99 ml) y complejo de 5 miembros de EZH2 3,24 uM (6,17 ul) para proporcionar una concentración enzimática final de 1 nM.
10. Solución de perla de SPA: para 1 ml de solución de perla de SPA, combinar perlas de SPA revestidas con Estreptavidina (PerkinElmer, N° Cat RPNQ0261, 40 mg) y 1x tampón de ensayo (1 ml) para proporcionar una concentración de trabajo de 40 mg/ml.
11. 2x solución de sustrato: para 10 ml de 2x solución de sustrato, combinar 40 mg/ml de solución de perla de SPA (375 ul), péptido H3K27 de histona biotinilado 1 mM (200 ul), 3H-SAM 12,5 uM (240 ul; 1 mCi/ml), SAM fría 1 mM (57 ul) y 1x tampón de ensayo (9,13 ml) para proporcionar una concentración final de 0,75 mg/ml de solución de perla de SPA, péptido H3K27 de histona biotinilada 10 uM, 3H-SAM 0,15 uM (-12 uCi/ml de 3H-SAM) y SAM fría 2,85 uM.
12. 2,67x solución de parada: para 10 ml de 2,67x solución de parada, combinar 1x tampón de ensayo (9,73 ml) y SAM fría 10 mM (267 ul) para proporcionar una concentración final de SAM fría 100 uM.

### Parte C. Reacción de ensayo en Placas Grenier Bio-One de 384 pocillos

Adición de compuesto

3. Sellar 10 nl/pocillo de 1.000x compuesto a pocillos de ensayo (como se indicó anteriormente).
4. Sellar 10 nl/pocillo de DMSO al 100 % a las columnas 6 y 18 (controles alto y bajo, respectivamente).

Ensayo

10. Dispensar 5 ul/pocillo de 1x tampón de ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).
11. Dispensar 5 ul/pocillo de 2x solución de sustrato a las columnas 1 a 24 (indicar: la solución de sustrato se debería mezclar para asegurar suspensión de gota homogénea antes de dispensar dentro del reservorio matriz).
12. Dispensar 5 ul/pocillo de 2x solución enzimática a las columnas 1 a 17, 19 a 24.
13. Incubar la reacción durante 60 min a temperatura ambiente.

Parada

5. Dispensar 6 ul/pocillo de la 2,67x solución de parada a las columnas 1 a 24.
6. Sellar las placas de ensayo y centrifugar durante aproximadamente 1 min a 500 rpm.
7. Adaptar a oscuridad las placas en el instrumento ViewLux durante 15 a 60 min.

5 Lectura de placas

2. Leer las placas de ensayo en el Lector de Placa Viewlux utilizando el filtro de emisión a 613 nm o filtro claro (exposición de 300 s).

La adición de reactivo se puede hacer manualmente o con un manipulador de líquido automatizado.

Resultados

- 10 El porcentaje de inhibición se calculó en relación con el control con DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se fijaron usando los parámetros de ajuste de IC<sub>50</sub> estándar dentro del paquete de programa informático de ajuste de datos ABASE.

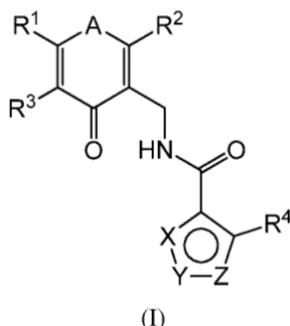
Los compuestos de los Ejemplos 2 a 4 se ensayaron generalmente según lo anterior o un ensayo análogo y se encontró que son inhibidores de EZH2. Las actividades biológicas específicas ensayadas según tales ensayos se registran en la siguiente tabla. Repetir el(los) proceso(s) del ensayo puede dar como resultado valores IC<sub>50</sub> diferentes de algún modo.

- 15

| Ejemplo | IC <sub>50</sub> de EZH2 (nM) |
|---------|-------------------------------|
| 2       | 100                           |
| 3       | 16                            |
| 4       | 160                           |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (I):



en la que:

- 5 A es O o NH;  
X es O, N, S, CR<sup>6</sup> o NR<sup>7</sup>;  
Y es O, N, S, CR<sup>6</sup> o NR<sup>7</sup>;  
Z es CR<sup>5</sup> o NR<sup>8</sup>; en el que cuando X es O, S o NR<sup>7</sup>, Y es N o CR<sup>6</sup> y Z es CR<sup>5</sup>; cuando Y es O, S o NR<sup>7</sup>, X es N o CR<sup>6</sup> y Z es CR<sup>5</sup>; y cuando Z es NR<sup>8</sup>, Y es N o CR<sup>6</sup> y X es N o CR<sup>6</sup>;
- 10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, R<sup>a</sup>O(O)CNH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en los que cada cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2, o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;
- 15 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);
- 20 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, heterocicloalquiloxi-, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, hidroxilo, oxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-; o 2 sustituyentes opcionales cualquiera sobre dicho alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) tomados junto con el(los) átomo(s) de carbono a los cuales se unen representan un anillo de 5 a 8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, hidroxilo, oxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- 25 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -B(OH)<sub>2</sub>, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 30 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, R<sup>c</sup>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, R<sup>c</sup>-
- 35
- 40
- 45
- 50

alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquil-, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, arilo y heteroarilo, en el que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo o heteroarilo;

cada R<sup>c</sup> es independientemente -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; y

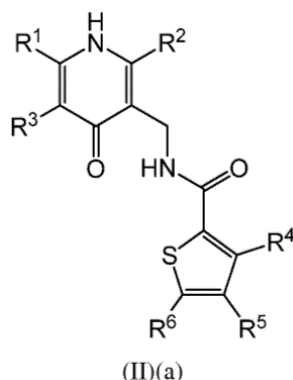
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, arilo, arilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heteroaril-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o heteroarilo, en los que cualquiera de dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CON(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -SO<sub>2</sub>N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>;

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tomados junto con el nitrógeno al que se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en los que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, hidroxilo, oxo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en los que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente fusionado a un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, representado por la Fórmula (II)(a):



en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, R<sup>a</sup>O(O)CNH-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en los que cada cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, halógeno, ciano, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

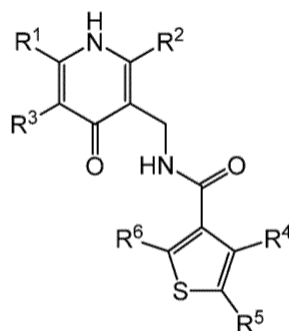
R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que dicho alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquiloxi(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>a</sup>O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ciano, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo o heteroarilo;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -B(OH)<sub>2</sub>, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, bicicloalquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, arilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$ ,  
 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$  y  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b$ , en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo,  
 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con  $\text{R}^c$ -  
 alquil( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-O-,  $\text{R}^c$ -alquil( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-S-,  $\text{R}^c$ -alquil( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-heterocicloalquil-, halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  
 5 cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 nitro,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^b$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ ,  
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b$ , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o heteroarilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );  
 cada  $\text{R}^c$  es independientemente  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$  o  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ; y  
 $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ),  
 10 heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, heteroarilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- o heteroarilo, en los que cualquiera de  
 dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces,  
 independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), amino,  $-\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{N}$ (alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )))<sub>2</sub>,  
 alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2$ -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}$ -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{CON}$ (alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )))<sub>2</sub>,  
 15  $-\text{SO}_2$ -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o  $-\text{SO}_2\text{N}$ (alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )))<sub>2</sub>;  
 o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  tomados junto con el nitrógeno al que se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 8  
 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en  
 los que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  
 haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), amino,  $-\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{N}$ (alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )))<sub>2</sub>, hidroxilo, oxo, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )  
 20 alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, en los que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ),  
 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;  
 o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico con puente de  
 6 a 10 miembros opcionalmente fusionados a un anillo de cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), heterocicloalquilo, arilo o  
 heteroarilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, representado por la Fórmula (III)(a):



(III)(a)

en la que

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  
 alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), hidroxialquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  
 30 cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-,  $\text{R}^b\text{O}(\text{O})\text{CNH}$ -alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, bicicloalquilo( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), heterocicloalquilo,  
 heterocicloalquil-alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, arilo, arilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), heteroarilo, heteroarilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  
 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{NR}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , nitro,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  
 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$ ,  
 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$  y  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b$ , en los que cada cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), bicicloalquilo( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ),  
 35 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con  
 hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), ciano, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  o  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ;  
 $\text{R}^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), hidroxilo, halógeno, ciano,  
 cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), heterocicloalquilo,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) e hidroxialquilo( $\text{C}_1\text{-C}_3$ );  
 $\text{R}^5$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo( $\text{C}_4\text{-C}_8$ ), alcoxi( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), cicloalquilo( $\text{C}_4\text{-C}_8$ ), cicloalquiloxi( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )-,  
 40 heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo y  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , en el que dicho alquilo( $\text{C}_4\text{-C}_8$ ), alcoxi( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ),  
 cicloalquilo( $\text{C}_4\text{-C}_8$ ), cicloalquiloxi( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )-, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo o heteroarilo está  
 opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{R}^a$ , nitro,  
 alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ),  $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}$ -alquil( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-,  $\text{R}^a\text{O}$ -alquil( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-, cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), ciano,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , arilo o heteroarilo;  
 45  $\text{R}^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  
 cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), cicloalquil( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, bicicloalquilo( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), heterocicloalquilo, heterocicloalquil-  
 alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, arilo, arilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), heteroarilo, heteroarilalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{NR}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , nitro,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}$ -alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$ ,

- $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$  y  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ , en el que cada grupo cicloalquilo, bicicloalquilo,  
 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con  $\text{R}^c$ -  
 alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-O-,  $\text{R}^c$ -alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-S-,  $\text{R}^c$ -alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-, alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-heterocicloalquil-, halógeno, alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  
 5 cicloalquilo( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ), haloalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), ciano,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  
 nitro,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ ,  
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) o heteroarilalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ );  
 cada  $\text{R}^c$  es independientemente  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$  o  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ; y  
 $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-, cicloalquilo( $\text{C}_3$ -  
 10  $\text{C}_{10}$ ), heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-, heteroarilalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )- o heteroarilo, en los que cualquiera de  
 dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces,  
 independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), amino,  $-\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4))_2$ ,  
 alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), haloalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  $-\text{CON}(\text{alquilo}(\text{C}_1$ -  
 15  $\text{C}_4))_2$ ,  $-\text{SO}_2$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) o  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4))_2$ ;  
 o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  tomados junto con el nitrógeno al que se unen representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 8  
 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en  
 los que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  
 haloalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), amino,  $-\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4))_2$ , hidroxilo, oxo, alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) o alcoxi( $\text{C}_1$ -  
 20  $\text{C}_4$ )alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-, en los que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de cicloalquilo( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ),  
 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;  
 o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  tomados junto con el nitrógeno al cual se unen representan un sistema de anillo bicíclico con puente de  
 6 a 10 miembros opcionalmente fusionados a un anillo de cicloalquilo( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ), heterocicloalquilo, arilo o  
 heteroarilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 4. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se  
 seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ),  
 alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-, haloalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), hidroxialquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), amino,  $-\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) y  $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4))_2$ ;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 5. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son cada uno  
 independientemente alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $\text{R}^3$  es hidrógeno; o una  
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 7. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $\text{R}^4$  se selecciona del  
 grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ), hidroxilo, halógeno, haloalquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ) e hidroxialquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ); o una  
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 8. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $\text{R}^5$  se selecciona del  
 grupo que consiste en alcoxi( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ), cicloalquiloalcoxi( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )-, heterocicloalquiloalcoxi-, heterocicloalquilo,  $-\text{NH}(\text{cicloalquil}(\text{C}_3$ -  
 $\text{C}_6))$ ,  $-\text{N}(\text{alquil}(\text{C}_1$ - $\text{C}_3))(\text{cicloalquilo}(\text{C}_3$ - $\text{C}_6))$ ,  $-\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$  y  $-\text{N}(\text{alquil}(\text{C}_1$ - $\text{C}_3))(\text{heterocicloalquilo})$ , en el que  
 cualquiera de dicho alcoxi( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ), cicloalquiloalcoxi( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )-, heterocicloalquiloalcoxi-, heterocicloalquilo o cicloalquilo( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )  
 45 está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ), amino,  $-\text{NH}$ -  
 alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ),  $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1$ - $\text{C}_3))_2$ , alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ), alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )-, aminoalquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )-,  $(\text{alquil}(\text{C}_1$ - $\text{C}_3))\text{NH}$ -  
 alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )-,  $(\text{alquil}(\text{C}_1$ - $\text{C}_3))_2\text{N}$ -alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )-, cicloalquilo( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ ), ciano,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , fenilo o  
 heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $\text{R}^5$  es  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ; o una  
 50 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 9, en el que  $\text{R}^a$  es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los  
 cuales está opcionalmente sustituido con amino,  $-\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), o  $-\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4))_2$ , y  $\text{R}^b$  es hidrógeno o  
 alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de Fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  $\text{R}^6$  es hidrógeno, halógeno,  
 55 alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) o alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1 el cual es:
- $\text{N}-((2,6\text{-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il})\text{metil})-5\text{-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-}$   
 carboxamida;  
 $\text{N}-((2,6\text{-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il})\text{metil})-5\text{-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-}$   
 3-carboxamida;  
 $\text{N}-((5\text{-amino-2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il})\text{metil})-5\text{-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-}$   
 metiltiofeno-3-carboxamida; o

2-bromo-*N*-((2,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en terapia.
- 10 15. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de cáncer.