

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 070**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2014** **PCT/EP2014/070489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015** **WO15044269**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2014** **E 14776635 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** **EP 3049412**

54 Título: **Nuevos derivados de 3-(1h-pirazol-4-il)-1h-pirrolo[2,3-c]piridina como inhibidores de nik**

30 Prioridad:

26.09.2013 EP 13186148

08.07.2014 EP 14176125

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

21.11.2017

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)

Turnhoutseweg 30

2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

HYND, GEORGE;

TISSELLI, PATRIZIA;

CLARK, DAVID EDWARD;

KULAGOWSKI, JANUSZ JOZEF;

MACLEOD, CALUM;

MANN, SAMUEL EDWARD;

ROUSSEL, FABIEN JEAN GHISLAIN;

PRICE, STEPHEN COLIN y

MONTANA, JOHN GARY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 643 070 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

Nuevos derivados de 3-(1*h*-pirazol-4-il)-1*h*-pirrolo[2,3-*c*]piridina como inhibidores de nik

Campo de la invención

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF-κB (NIK, por sus siglas en inglés - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluidas la obesidad y la diabetes, y trastornos autoinmunitarios. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos o composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, incluidas la obesidad y la diabetes, y trastornos autoinmunitarios.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como el cáncer y trastornos inflamatorios. El factor nuclear kappa B (NF-κB, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción que regula la expresión de varios genes implicados en la respuesta inmunitaria, proliferación celular, apoptosis y carcinogénesis. La activación transcripcional dependiente de NF-κB es una ruta de señalización sumamente controlada mediante eventos secuenciales que incluyen la fosforilación y degradación proteica. La NIK es una serina/treonina-cinasa que regula la activación de la ruta de NF-κB. Existen dos rutas de señalización de NF-κB, la clásica y la alternativa. NIK desempeña una función en ambas pero se ha demostrado que es indispensable para la ruta de señalización alternativa donde fosforila IKKα y provoca la proteólisis parcial de p100; se libera p52 que heterodimeriza a continuación con RelB, se trasloca al núcleo y media la expresión génica. La ruta alternativa se activa únicamente mediante unos pocos ligandos tales como los ligandos CD40, el factor activador de linfocitos B (BAFF, por sus siglas en inglés), los ligandos del receptor de la linfotóxina β y el inductor débil relacionado con TNF de la apoptosis (TWEAK, por sus siglas en inglés) y se ha demostrado que se requiere NIK para la activación de la ruta por parte de estos ligandos. Debido a su función crucial, la expresión de NIK está sumamente regulada. En condiciones no estimuladas normales los niveles de la proteína NIK son muy bajos, esto se debe a su interacción con una serie de factores asociados con el receptor de TNF (TRAF, por sus siglas en inglés), que son ubiquitina-ligasas y da como resultado la degradación de NIK. Se cree que cuando los ligandos estimulan la ruta alternativa, los receptores activados compiten entonces por los TRAF, se disocian los complejos TRAF-NIK y de esta manera se incrementan los niveles de NIK. (Thu y Richmond, *Cytokine Growth F. R.* **2010**, *21*, 213-226).

Los estudios han mostrado que el bloqueo de la ruta de señalización de NF-κB en las células cancerosas puede provocar que las células dejen de proliferar, que mueran y que se vuelvan más sensibles a la acción de otras terapias contra el cáncer. Se ha demostrado una función de NIK en la patogénesis de neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos.

La ruta de NF-κB se desregula en el mieloma múltiple debido a una gama de diversas anomalías genéticas que afectan a las rutas clásica y alternativa (Annuziata *et al. Cancer Cell* **2007**, *12*, 115-130; Keats *et al. ibid* **2007**, *12*, 131-144; Demchenko *et al. Blood* **2010**, *115*, 3541-3552). Las muestras de pacientes con mieloma tienen frecuentemente un incremento en los niveles de la actividad de NIK. Esto puede deberse a la amplificación cromosómica, traslocaciones (que dan como resultado proteínas NIK que han perdido los dominios de unión a TRAF), mutaciones (en el dominio de unión a TRAF de NIK), o mutaciones amórficas de TRAF. Los investigadores han demostrado que las líneas celulares de mieloma pueden depender de NIK para la proliferación; en estas líneas celulares si se reduce la actividad de NIK por inhibición por un compuesto o ARNhc, esto provoca el fracaso de la señalización de NF-κB y la inducción de la muerte celular (Annuziata 2007).

De manera similar, las mutaciones en TRAF y el incremento de los niveles de NIK también se han observado en muestras procedentes de pacientes con linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés). De nuevo, la proliferación de las líneas celulares derivadas de pacientes con HL es susceptible de inhibición de la función de NIK tanto por compuestos como por ARNhc (Ranuncolo *et al. Blood* primera edición en papel, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

Los niveles de NIK también aumentan en las células de la leucemia de linfocitos T (ATL, por sus siglas en inglés) y la actuación sobre NIK con ARNhc redujo el crecimiento *in vivo* de la ATL (Saitoh *et al. Blood* **2008**, *111*, 5118-5129).

Se ha demostrado que la oncoproteína de fusión API2-MALT1 creada por la traslocación recurrente t(11;18)(q21;q21) en el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, por sus siglas en inglés) induce la escisión proteolítica de la cinasa inductora de NF-κB (NIK) en la arginina 325. La escisión de NIK genera un fragmento de NIK C-terminal que retiene la actividad cinasa y es resistente a la degradación proteosómica (debida a la pérdida de la región de unión a TRAF). La presencia de esta NIK truncada conduce a la señalización de NF-κB alternativa constitutiva, adhesión de linfocitos B mejorada y resistencia a la apoptosis. Los inhibidores de NIK

podrían representar una nueva estrategia en el tratamiento del linfoma MALT con t(11;18) resistente (Rosebeck *et al. Science* **2011**, 331, 468-472).

La NIK se acumula de manera aberrante en células de linfoma de linfocitos B grandes difuso (DLBCL, por sus siglas en inglés) debido a la activación constitutiva del factor de activación de linfocitos B (BAFF, por sus siglas en inglés) mediante la interacción con el ligando estimulador de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés) autóctono. La acumulación de NIK en líneas celulares de DLBCL humanas y en muestras tumorales de pacientes sugirieron que la activación de la cinasa NIK constitutiva es probable que sea un mecanismo señalizador clave implicado en la proliferación anómala de las células tumorales del linfoma. Los ensayos de crecimiento mostraron que la utilización de ARNhc para inhibir la expresión de la proteína cinasa NIK en células DLBCL similares a las de GCB y a ABC disminuyeron el crecimiento celular del linfoma *in vitro*, lo que da a entender que la activación de la ruta NF- κ B inducida por NIK tiene una función significativa en la proliferación de DLBCL (Pham *et al. Blood* **2011**, 117, 200-210).

Tal como se ha mencionado, una función de NIK en la proliferación de células tumorales no se restringe a las células hematológicas, existen informes de que los niveles de la proteína NIK se estabilizan en algunas líneas celulares de cáncer pancreático y tal como se ha observado en la proliferación de células sanguíneas de estas líneas celulares pancreáticas son susceptibles al tratamiento con ARNip de NK (Nishina *et al. Biochem. Bioph. Res. Co.* **2009**, 388, 96-101). La activación constitutiva de NF- κ B, participa preferentemente en la proliferación de las líneas celulares de cáncer de mama de subtipo basaloides, incluidos niveles elevados de la proteína NIK en líneas específicas (Yamamoto *et al. Cancer Sci.* **2010**, 101, 2391-2397). En los tumores de melanoma, los análisis de micromatriz tisular de la expresión de NIK revelaron que existía una elevación estadísticamente significativa en la expresión de NIK cuando se comparaba con el tejido benigno. Además, se utilizaron técnicas de ARNhc para desactivar NIK, las líneas celulares de melanoma con NIK agotada resultantes exhibieron una disminución en la proliferación, un aumento en la apoptosis, un retraso en la evolución del ciclo celular y una reducción en el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto en ratones (Thu *et al. Oncogene* **2011**, 1-13). Una gran cantidad de pruebas mostraron que NF- κ B está a menudo activado constitutivamente en las líneas celulares y muestras biológicas tisulares de carcinomas broncopulmonares no microcíticos. El agotamiento de NIK por ARNi indujo la apoptosis y afectó la eficacia del crecimiento celular del NSCLC independiente del anclaje.

Además, los estudios han mostrado que NF- κ B controla la expresión de muchos genes que participan en la inflamación y que se ha observado que la señalización de NF- κ B es crónicamente activa en muchas enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, septicemia y otros. Los agentes farmacéuticos capaces de inhibir NIK y, de esta manera, reducir la ruta de señalización de NF- κ B pueden tener un beneficio terapéutico para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que se observa una sobreactivación de la señalización de NF- κ B.

La actividad de NF- κ B desregulada se asocia con la inflamación del colon y el cáncer y se ha demostrado que los ratones deficientes en Nlrp12 eran muy propensos a la colitis y al cáncer de colon asociado a la colitis. En este contexto, el trabajo mostró que NLRP12 funciona como un regulador negativo de la ruta de NF- κ B a través de su interacción y regulación de NIK y TRAF3 y como un punto de control de rutas cruciales asociadas con la inflamación y tumorigénesis asociada con la inflamación (Allen *et al. Immunity* **2012**, 36, 742-754).

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α , se secreta en respuesta al estímulo inflamatorio en enfermedades tales como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. En una serie de experimentos en células epiteliales de colon y fibroblastos embrionarios de ratón, TNF- α media tanto la apoptosis como la inflamación, estimula una cascada inflamatoria a través de la ruta alternativa de activación de NF- κ B y provoca un aumento de p52 y RelB nuclear. TNF- α induce la ubiquitinación de los TRAF, que interacciona con NIK y provoca un incremento de los niveles de fosfo-NIK (Bhattacharyya *et al. J. Biol. Chem.* **2011**, 285, 39511-39522).

Las respuestas inflamatorias son componentes claves de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como tal, se ha demostrado que NIK desempeña una función clave en el agravamiento de la enfermedad que sigue a la infección con la bacteria gramnegativa no tipificable *Hemophilus influenza* (Shuto *et al. PNAS* **2001**, 98, 8774-8779). Asimismo, el humo de cigarrillo (HC) contiene numerosas especies reactivas de oxígeno/nitrógeno, aldehídos reactivos y quinonas, que se considera que son algunas de las causas más importantes de la patogénesis de las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas tales como el EPOC y los carcinomas broncopulmonares. Se ha observado un incremento en los niveles de NIK y p-IKK α en las zonas periféricas de los pulmones de fumadores y pacientes con EPOC. Además, se ha demostrado que la NIK endógena se dirige a los sitios promotores de los genes proinflamatorios para inducir la modificación postraduccional de histona, para modificar de esta manera los perfiles de expresión génica en respuesta al HC o TNF α (Chung *et al.*, 2011). Se utilizó un cribado de ARNhc en un modelo *in vitro* de la muerte celular inducida por estrés oxidativo (como un modelo del EPOC) para examinar una colección genómica de ARNip fármacoconvertible humana con el fin de identificar genes que modulen la respuesta celular al estrés. NIK fue uno de los genes identificados en este cribado como una diana terapéutica nueva potencial para modular la apoptosis epitelial en las enfermedades pulmonares crónicas (Wixted *et al., Toxicol. In Vitro* **2010**, 24, 310-318).

Los individuos diabéticos pueden tener problemas debido a una serie de manifestaciones adicionales asociadas con la inflamación. Una complicación de este tipo es la enfermedad cardiovascular y se ha demostrado que existen

niveles elevados de p-NIK, p-IKK- α/β y p-I κ B- α en tejidos aórticos de diabéticos (Bitar *et al.* *Life Sci.* **2010**, *86*, 844-853). De manera similar, se ha demostrado que NIK regula las respuestas proinflamatorias de las células epiteliales tubulares proximales renales mediante mecanismos en los que participa TRAF3. Esto sugiere una función de la activación de la ruta alternativa de NF- κ B en la modulación de la inflamación inducida por la diabetes en el epitelio tubular renal (Zhao *et al.* *Exp. Diabetes Res.* **2011**, 1-9). El mismo grupo ha mostrado que NIK ejerce una función crucial en la activación de la ruta alternativa de NF- κ B, indujo resistencia *in vitro* a la insulina del músculo esquelético, lo que sugiere que NIK podría ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada con la inflamación en la obesidad y diabetes de tipo 2 (Choudhary *et al.* *Endocrinology* **2011**, *152*, 3622-3627).

NF- κ B es un componente importante tanto en la autoinmunidad como en la destrucción ósea en la artritis reumatoide (AR). Los ratones que carecen de una NIK funcional no tienen nódulos linfáticos periféricos, tienen linfocitos B y T defectuosos y una osteoclastogénesis estimulada por el ligando del receptor activador de NF- κ B deficiente. Aya *et al.* (*J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 1848-1854) investigaron la función de NIK en modelos murinos de artritis inflamatoria utilizando ratones Nik $^{-/-}$. El modelo de artritis debida a la transferencia de suero se inició mediante anticuerpos preformados y requirió únicamente sistemas del complemento y neutrófilos intactos en los receptores. Aunque los ratones Nik $^{-/-}$ presentaron una inflamación equivalente a la de los controles Nik $^{+/+}$, mostraron una osteoclastogénesis periarticular menos significativa y menos erosión ósea. Por el contrario, los ratones Nik $^{-/-}$ fueron totalmente resistentes a la artritis inducida por antígeno (AIA) que requiere una función linfocítica y de presentación del antígeno intactas pero no nódulos linfáticos. Además, la transferencia de linfocitos T o esplenocitos Nik $^{+/+}$ a ratones Rag2 $^{-/-}$ confirió susceptibilidad a la AIA, mientras que la transferencia de células Nik $^{-/-}$ no lo hizo. Los ratones Nik $^{-/-}$ también fueron resistentes a una forma de artritis espontánea y genética generada en ratones que expresan el receptor de linfocitos T KRN y H.2g7. El mismo grupo utilizó ratones transgénicos con una expresión de linaje de OC de NIK que carece de sus dominios de unión a TRAF3 (NT3), para demostrar que la activación constitutiva de NIK da lugar a una estimulación de la osteoclastogénesis y resorción ósea, tanto en condiciones basales como en respuesta a estímulos inflamatorios (Yang *et al.* *PLoS One* **2010**, *5*, 1-9, e15383). Por consiguiente, este grupo concluyó que NIK es importante en los componentes destructores del hueso e inmunitarios de la artritis inflamatoria y representa una posible diana terapéutica para estas enfermedades.

También se ha hipotetizado que la manipulación de los niveles de NIK en los linfocitos T puede tener un valor terapéutico. La disminución de la actividad NIK en linfocitos T puede mejorar significativamente las alorespuestas y respuestas inmunitarias, como la GVHD (siglas en inglés de enfermedad del receptor contra el injerto) y el rechazo de trasplante, sin afectar negativamente al sistema inmunitario de una manera tan seria como lo hacen los inhibidores de la activación de NF- κ B clásica.

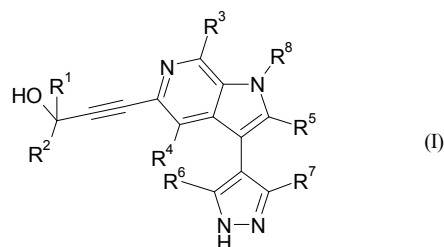
El documento WO2010/042337 describe derivados de 6-azaindolaminopirimidina novedosos que tienen actividad inhibidora de NIK.

El documento WO2009/158011 describe alcoholes alquínlicos como inhibidores de cinasas.

El documento WO2012/123522 describe compuestos de tipo alcohol propargílico 6,5-heterocíclico y usos para estos.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula (I):



y tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;

Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquilo C_{3-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$; $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

5 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^4 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

10 R^6 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y $-NR^{7a}R^{7b}$; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

15 R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$ sustituido opcionalmente con fenilo; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con OH , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-(\text{alquil } C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het^3 ,

20 (iii) Ar^1 ,

(iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

(v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

(vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

25 (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

(ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

(x) $-OR^{8f}$,

(xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

30 (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$ y

(xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$;

R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8f} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

35 R^{8d} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{8e} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

40 Ar^1 se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Además, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para su uso como un medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para su uso en el tratamiento o en la prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, para su uso en el tratamiento o en la prevención de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

En una realización específica dicha neoplasia maligna hematológica se selecciona a partir del grupo constituido por el mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos T, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma de linfocitos B grandes difuso y linfoma de células del manto. En otra realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona a partir del grupo constituido por cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma y carcinomas broncopulmonares no microcíticos.

La invención también describe la utilización de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, combinado con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

Además, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que se caracteriza por que se mezcla completamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento o prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

Además, la invención describe un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa celular en un animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, tal como se han definido en la presente, o una composición o combinación farmacéuticas tal como se han definido en la presente.

Descripción detallada de la invención

El término "halo" o "halógeno", tal como se emplea en la presente, representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El prefijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros) tal como se emplea en la presente se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

La expresión "alquilo C₁₋₄" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado con cadenas lineales o ramificadas que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.

La expresión "alquilo C₁₋₆" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado con cadenas lineales o ramificadas que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, tal como los grupos definidos por alquilo C₁₋₄ y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "alquilo C₂₋₆" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un

radical hidrocarbonado saturado con cadenas lineales o ramificadas que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

La expresión "alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ tal como se ha definido en la presente donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con otro grupo. La expresión, por lo tanto, incluye alquilo C₁₋₆ monosustituido y también alquilo C₁₋₆ polisustituido. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un sustituyente, de modo que el alquilo C₁₋₆ total o parcialmente sustituido puede tener uno, dos, tres o más sustituyentes. Algunos ejemplos de este tipo de grupos donde el sustituyente es, por ejemplo, fluoro, incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo y similares.

En general, siempre que el término "sustituido" se utiliza en la presente invención, a menos que se indique lo contrario o que sea claro por el contexto, se pretende que indique que uno o más hidrógenos, en particular entre 1 y 4 hidrógenos, preferentemente entre 1 y 3 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente estable como para sobrevivir al proceso de aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico.

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Con un "compuesto estable" se pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente estable para sobrevivir al proceso de aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con OH, -O(alquilo C₁₋₄) y -(alquil C₁₋₄)OH" tal como se emplea en la presente se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₆ tal como se ha definido en la presente, que no está sustituido o está sustituido con uno o más de 1, por ejemplo, 1, 2 o 3, en particular 1, sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por OH, -O(alquilo C₁₋₄) y -(alquil C₁₋₄)OH.

En una realización particular, la expresión "cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH" se limita a "cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un -(alquil C₁₋₄)OH".

En una realización particular, la expresión "-SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo" se limita a "-SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con un fenilo". La expresión sustituido opcionalmente, por ejemplo, tal como se utiliza en alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, quiere dar a entender que, a menos que se indique lo contrario o que sea claro por el contexto, el grupo no está sustituido o está sustituido por uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3, sustituyentes.

C(O) o C(=O) representa un resto carbonilo.

S(O)₂ o SO₂ representa un resto sulfonilo.

Los sustituyentes englobados en el término "Het^x", "heterocíclico" o "heteroarilo" pueden estar unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono anular disponible según sea apropiado, si no se especifica lo contrario.

"Ar¹" puede estar unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través del átomo de carbono anular disponible o a través del grupo "NH" (p. ej., en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo) según sea apropiado, si no se especifica lo contrario.

Siempre que los sustituyentes se representen mediante la estructura química, "---" representa el enlace de unión al resto de la molécula de Fórmula (I).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier Fórmula (p. ej., Fórmula (I)), cada definición es independiente.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o ser humano), más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 5 Tal como se emplea en la presente, se pretende que el término "tratamiento" se refiera a todos los procesos en donde puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la evolución de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Se pretende que la expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en la presente, incluya los compuestos de Fórmula (I), y las sales y los solvatos de estos.

- 10 Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren únicamente como líneas continuas y no como enlaces en forma cuña continua o cuña rayada, o que se indique que posee una configuración particular (p. ej., *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros posible.

Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto(s) de Fórmula (I)" incluya los estereoisómeros de estos y las formas tautoméricas de estos.

- 15 Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

- 20 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Se pretende que todas las formas atropisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) estén incluidas dentro del alcance de la invención.

- 25 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*.

- 30 Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como la *trans*, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración *cis* como en la *trans*.

Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

- 35 Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.

- 40 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica con *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada.

- 45 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de un 1%, de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

- 50 Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas en la medida en que puedan existir, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula (I) anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se concluye que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y

los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 5 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C_{3-6} ; y Het^1 ;

Het^1 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-4} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

- 10 R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -O(alquilo C_{1-6}); -O(alquilo C_{1-6}) sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{3a}R^{3b}$, -OH y -O(alquilo C_{1-4});

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

- 15 R^4 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^6 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 20 R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y $-NR^{7a}R^{7b}$; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

- 25 R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}) sustituido opcionalmente con fenilo; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con OH, -O(alquilo C_{1-4}) y -(alquil C_{1-4})OH; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

- 30 (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

(vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

(viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

(ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

- 35 (x) $-OR^{8f}$,

(xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xiii) $-S(O)_2R^{8d}$ y

(xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$;

- 40 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8f} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH y -O(alquilo C_{1-4});

R^{8d} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH y -O(alquilo C_{1-4}); y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{8e} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

5 Ar^1 se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

10 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

15 Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

20 R^1 es alquilo C_{1-4} ;

R^2 es alquilo C_{1-4} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

25 R^4 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y halógeno;

R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^6 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y halógeno;

30 R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^{7b} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

35 R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con OH , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-(\text{alquil } C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het^3 ,

(iv) $-NR^{8a}R^{8b}$ y

(x) $-OR^{8f}$;

40 R^{8a} , R^{8b} y R^{8f} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

45 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y

Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

5 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ es alquilo C₁₋₄;

R² es alquilo C₁₋₄;

10 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁴ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y halógeno;

15 R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁶ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y halógeno;

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y -NR^{7a}R^{7b};

R^{7a} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

20 R^{7b} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆); Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con OH, -O(alquilo C₁₋₄) y -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

25 (ii) Het³,

(iv) -NR^{8a}R^{8b} y

(x) -OR^{8f};

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₂₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH y -O(alquilo C₁₋₄);

30 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y

35 Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

40 La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;

45 Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo,

imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

- 5 R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -O(alquilo C₁₋₆); -O(alquilo C₁₋₆) sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{3a}R^{3b}, -OH y -O(alquilo C₁₋₄);

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 10 R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁶ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 15 R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y -NR^{7a}R^{7b}; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con OH, -O(alquilo C₁₋₄) y -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

- 20 (i) fluoro,
(ii) Het³,
(iii) Ar¹,
(x) -OR^{8f},

- 25 R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₂₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH y -O(alquilo C₁₋₄);

- 30 Ar¹ se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, -O(alquilo C₁₋₄) y -O(alquilo C₁₋₄) sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 35 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 40 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 45 R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;

Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos

- sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R⁴ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y ciano;
- R⁶ es hidrógeno;
- R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y -NR^{7a}R^{7b}; donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
- R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con OH, -O(alquilo C₁₋₄) y -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:
- (i) fluoro,
- (ii) Het³,
- (iii) Ar¹,
- (x) -OR^{8f},
- R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- Ar¹ es fenilo;
- Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde
- R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;
- Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₄;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -O(alquilo C₁₋₆); -O(alquilo C₁₋₆) sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{3a}R^{3b}, -OH y -O(alquilo C₁₋₄);
- R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
- R⁴ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^6 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 5 R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}); Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con $-(alquil\ C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:
- 10 (i) fluoro,
(ii) Het^3 ,
(iii) Ar^1 ,
(x) $-OR^{8f}$,
 R^{8f} es alquilo C_{1-6} ;
- 15 Ar^1 es fenilo;
- Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O$ (alquilo C_{1-4}) y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 20 Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y azetidiniilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O$ (alquilo C_{1-4}) y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 25 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:
- R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 30 R^2 se selecciona entre el grupo alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C_{3-6} ; y Het^1 ;
- Het^1 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-4} ;
- 35 o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ y $-O$ (alquilo C_{1-4});
- R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- 40 R^4 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^6 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 45 R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y $-NR^{7a}R^{7b}$; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}) sustituido opcionalmente con fenilo; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con OH, $-O$ (alquilo C_{1-4}) y $-(alquil\ C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

- 5 (i) fluoro,
- (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (x) $-OR^{8f}$,

10 R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O$ (alquilo C_{1-4});

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

Ar^1 es un fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O$ (alquilo C_{1-4}) y $-O$ (alquilo C_{1-4}) sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

15 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuraniilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

20 Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuraniilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:

R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^2 se selecciona entre el grupo alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C_{3-6} ; y Het^1 ;

30 Het^1 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-4} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

35 R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y $-NR^{7a}R^{7b}$; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

40 R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}) sustituido opcionalmente con fenilo; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con OH, $-O$ (alquilo C_{1-4}) y $-(alquil\ C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

- (i) fluoro,
- (ii) Het^3 ,
- 45 (iii) Ar^1 ,

(x) -OR^{8f};

R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₆; y alquilo C₂₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH y -O(alquilo C₁₋₄);

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

5 Ar¹ es fenilo;

Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

10 Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;

20 Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y ciano;

25 R⁶ es hidrógeno;

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y -NR^{7a}R^{7b}; donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

30 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹,

(x) -OR^{8f},

35 R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

Ar¹ es fenilo;

40 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, pirrolidinilo y azetidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofuranilo y oxetanilo;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:

- R¹ es alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y Het¹;
- Het¹ es tiazolilo;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- 5 R³ es hidrógeno;
- R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ es hidrógeno;
- R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; amina; y alquilo C₁₋₄;
- 10 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:
- (i) fluoro,
- (ii) Het³,
- 15 (iii) Ar¹ y
- (x) -OR^{8f};
- R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- Ar¹ es fenilo;
- 20 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidilo y piperidilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un alquilo C₁₋₄;
- Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahydrofurano y oxetano;
- y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- 25 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) o a cualquier subgrupo de estos según se menciona en cualquiera de las demás realizaciones donde se aplica una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:
- (a) R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; y alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- 30 (b) Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;
- (c) R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- (d) R⁴ es hidrógeno;
- (e) R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y ciano;
- 35 (f) R⁶ es hidrógeno;
- (g) R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y -NR^{7a}R^{7b}; donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
- (h) R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por fluoro, Het³, Ar¹ y -OR^{8f};
- 40

- (i) R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- (j) Ar¹ es fenilo;
- (k) Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, pirrolidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- (l) Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetanol.
- Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) o a cualquier subgrupo de estos según se menciona en cualquiera de las demás realizaciones donde se aplica una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:
- (a) R¹ es alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y Het¹;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- (b) Het¹ es tiazolilo;
- (c) R³ es hidrógeno;
- (d) R⁴ es hidrógeno;
- (e) R⁵ es hidrógeno;
- (f) R⁶ es hidrógeno;
- (g) R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; amino; y alquilo C₁₋₄;
- (h) R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por fluoro, Het³, Ar¹ y -OR^{8f};
- (i) R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- (j) Ar¹ se selecciona a partir del grupo constituido por fenilo;
- (k) Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidínilo y piperidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno alquilo C₁₋₄;
- (l) Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetanol.
- En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:
- R¹ es metilo;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por metilo y tiazol-2-ilo;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₅;
- R³ es hidrógeno;
- R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ es hidrógeno;
- R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; amino; y metilo;
- R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₄) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹ y

(x) -OR^{8f};

5 R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

Ar¹ se selecciona a partir del grupo constituido por fenilo;

10 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por 3-azetidino y 4-piperidino, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un alquilo C₁₋₄; en particular Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por 3-azetidino y 4-piperidino, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofuran-3-ilo y 3-oxetanilo;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:

R¹ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

R² es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

20 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

25 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(iii) Ar¹ y

(x) -OR^{8f};

R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

30 Ar¹ es fenilo;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

35 R⁶ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y

R⁷ es hidrógeno; o

R⁶ es hidrógeno; y

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, ciano, amino y alquilo C₁₋₄.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R⁶ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁷ es hidrógeno; o

R⁶ es hidrógeno; y

- 5 R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y -NR^{7a}R^{7b}; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

10

R¹ es alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre el grupo alquilo C₁₋₄ y Het¹; donde

Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo, pirazolilo e imidazolilo; en particular tiazolilo;

15

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

20

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, ciano, amino y alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

25

(ii) Het³,

(iii) Ar¹ y

(x) -OR^{8f};

R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

Ar¹ es fenilo;

30

Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidinilo y piperidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un alquilo C₁₋₄;

Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetano, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₄.

35

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:

R¹ es alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre el grupo alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het¹; donde

Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo e imidazolilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

40

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y -NR^{7a}R^{7b};

5 R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

10 (ii) Het³,

(iii) Ar¹ y

(x) -OR^{8f};

R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

Ar¹ es fenilo;

15 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidino y piperidino, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄);

20 Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofuranilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₄;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

25 R¹ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

R² es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

R⁷ es hidrógeno;

30 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(iii) Ar¹ y

(x) -OR^{8f}.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y tiazolilo; en particular metilo y tiazolilo; más en particular tiazolilo.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R² es metilo.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆ y Het¹.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y Het¹.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y Het¹; o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} .

- 10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C_{3-6} y Het¹;

- 15 o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ; o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} .

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} .

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} .

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y Het¹; o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno.

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^1 es metilo; R^2 es metilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

Ar¹ es fenilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^7 no es $-NR^{7a}R^{7b}$.

- 50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^6 es hidrógeno; y R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en particular

5 donde R^6 es hidrógeno; y R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

10 Het^1 es tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-4} ;

Ar^1 es un fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

15 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidínilo y piperidínilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un alquilo C_{1-4} ; en particular Het^2 es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidínilo y piperidínilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo C_{1-4} ;

20 Het^3 se selecciona a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetano, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} .

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

Het^1 es tiazolilo;

25 Ar^1 es fenilo;

Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidínilo y piperidínilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un alquilo C_{1-4} ; en particular Het^2 es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por azetidínilo y piperidínilo, cada uno de los cuales está sustituido con un alquilo C_{1-4} ;

30 Het^3 se selecciona a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetano.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

35 Het^1 es tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-4} ;

Ar^1 es un fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

40 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por pirrolidinilo, azetidínilo y piperidínilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$; en particular, Het^2 es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por pirrolidinilo, azetidínilo y piperidínilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro,

45 alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

Het^3 se selecciona a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetano, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} .

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

50 Het^1 es tiazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} ;

Ar¹ es fenilo;

Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por pirrolidinilo, azetidinilo y piperidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄); en particular, Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por pirrolidinilo, azetidinilo y piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄);

Het³ se selecciona a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetanilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, amino o alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;

Het¹ es isoxazolilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno y alquilo C₁₋₄; preferentemente, R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por -SO₂(alquilo C₁₋₆); Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹,

(x) -OR^{8f},

R^{8f} es alquilo C₁₋₆;

Ar¹ es fenilo;

Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es tetrahidrofurano.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R¹ se selecciona a partir del grupo seleccionado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;

Het¹ es isoxazolilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno y alquilo C₁₋₄; preferentemente, R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por -SO₂(alquilo C₁₋₆); Het²; cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(iii) Ar¹,

Ar¹ es fenilo;

5 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos novedosos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde:

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;

10 R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y Het¹;

Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es hidrógeno;

15 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

20 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, Het² y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes OH;

Het² es piperidinilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) o a cualquier subgrupo de estos según se menciona en cualquiera de las demás realizaciones donde se aplica una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

(a) R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y Het¹;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

30 (b) Het¹ es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

(c) R³ es hidrógeno;

(d) R⁴ es hidrógeno;

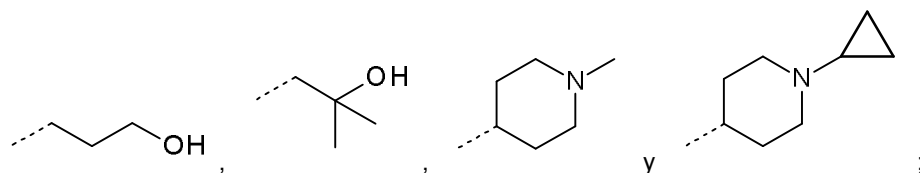
(e) R⁵ es hidrógeno;

35 (f) R⁶ es hidrógeno;

(g) R⁷ es hidrógeno;

(h) R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, Het² y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes OH;

en particular R⁸ se selecciona entre hidrógeno, -CH₂CH₃,



(i) Het² es piperidinilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

10 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con OH, -O(alquilo C₁₋₄) y -(alquil C₁₋₄)OH; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por (ii) Het³ y (iii) Ar¹; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(iv) -NR^{8a}R^{8b},

(v) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},

15 (vi) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(vii) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},

(viii) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},

(ix) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},

(x) -OR^{8f},

20 (xi) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},

(xii) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},

(xiii) -S(O)₂R^{8d} y

(xiv) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; -SO₂(alquilo C₁₋₆) sustituido opcionalmente con fenilo; Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; alquilo (C₁₋₆) sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por Het³ y Ar¹; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por fluoro y -OR^{8f}.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

35 R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por -SO₂(alquilo C₁₋₆); Het²; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con -(alquil C₁₋₄)OH; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

40 (ii) Het³,

(iii) Ar¹,

(x) -OR^{8f},

R^{8f} es alquilo C₁₋₆;

Ar¹ es fenilo;

5 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

10 Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y azetidino, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por -SO₂(alquilo C₁₋₆); Het²; cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

20 (i) fluoro,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹,

(x) -OR^{8f},

R^{8f} es alquilo C₁₋₆;

25 Ar¹ es fenilo;

30 Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y azetidino, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano y alquilo C₁₋₄;

40 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por -SO₂(alquilo C₁₋₆); Het²; cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹,

(x) -OR^{8f},

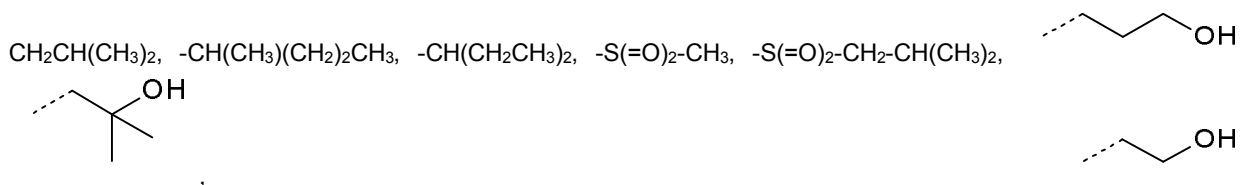
45 R^{8f} es alquilo C₁₋₆;

Ar¹ es fenilo;

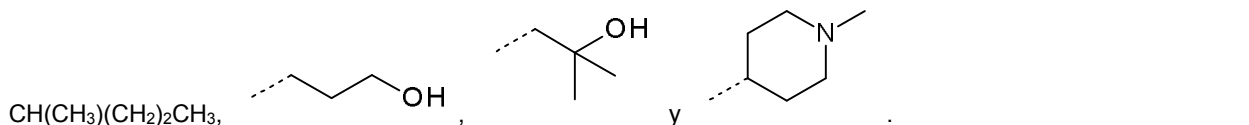
Het² es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

5 Het³ es tetrahidrofuranilo.

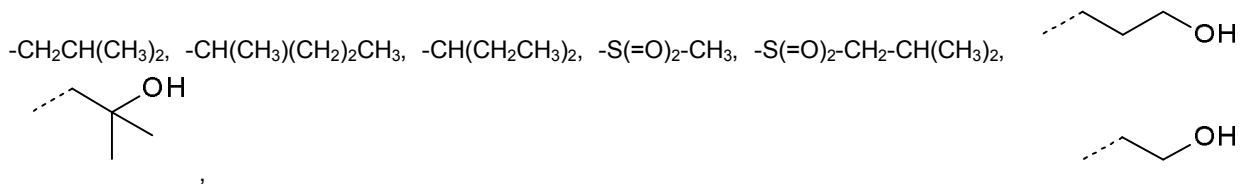
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$,

$$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, -\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3, -\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2,$$


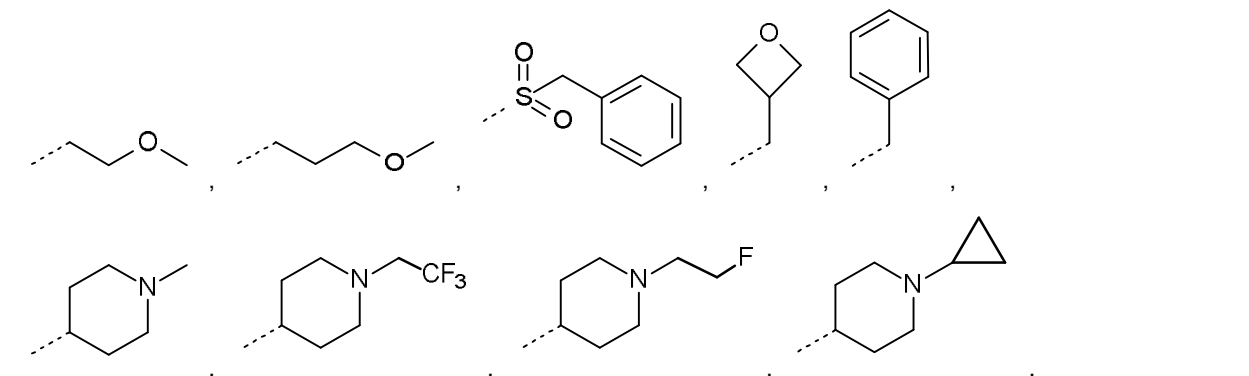
Más concretamente, R^8 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-$

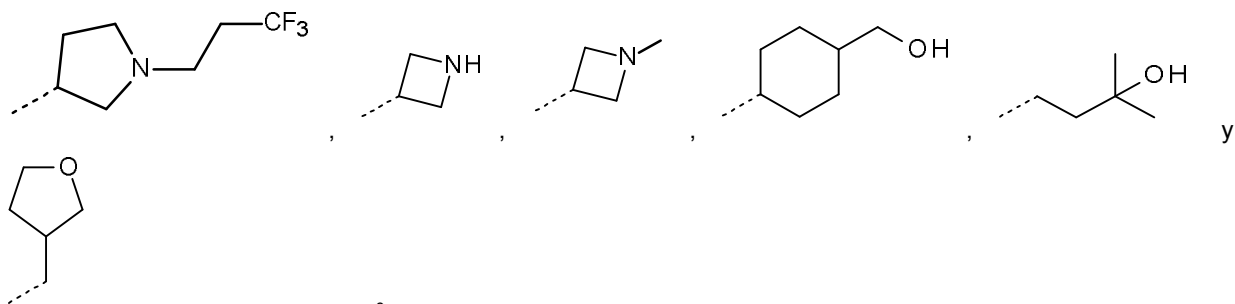


15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂,

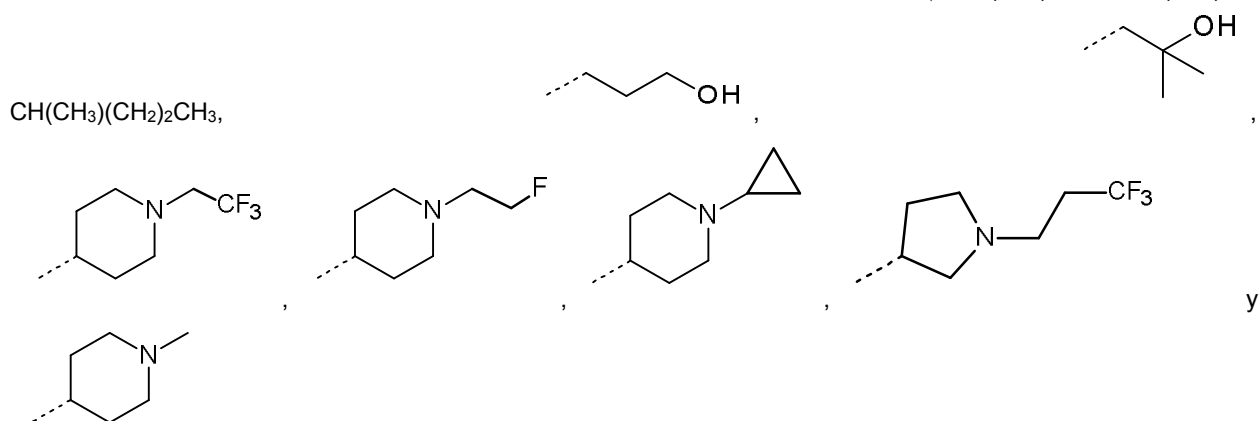
$$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, -\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3, -\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2,$$


20

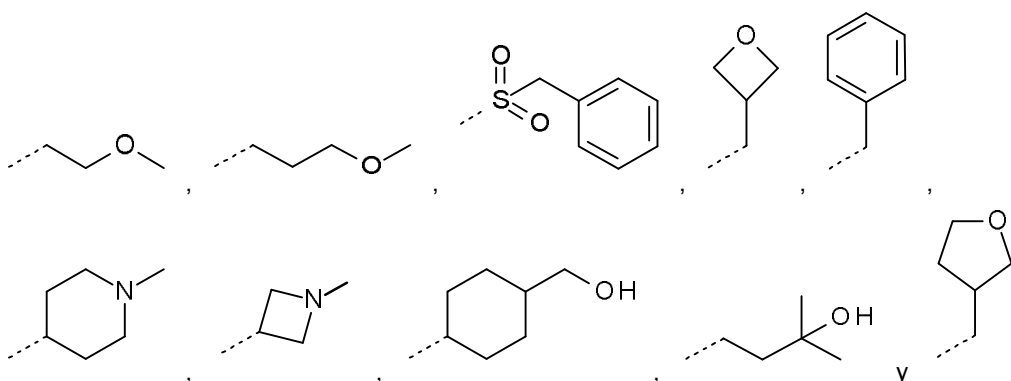
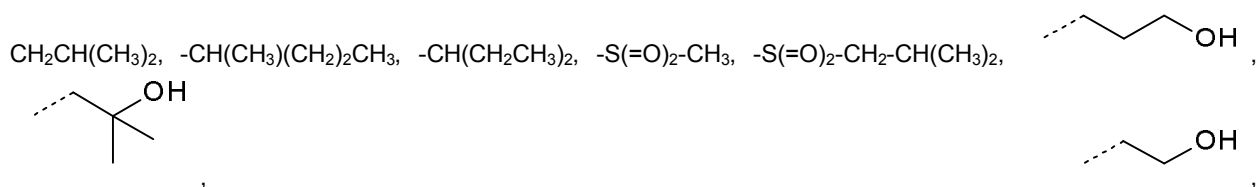




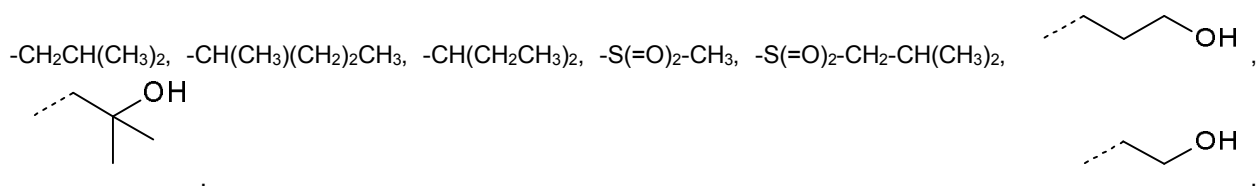
Más concretamente, R^8 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-$

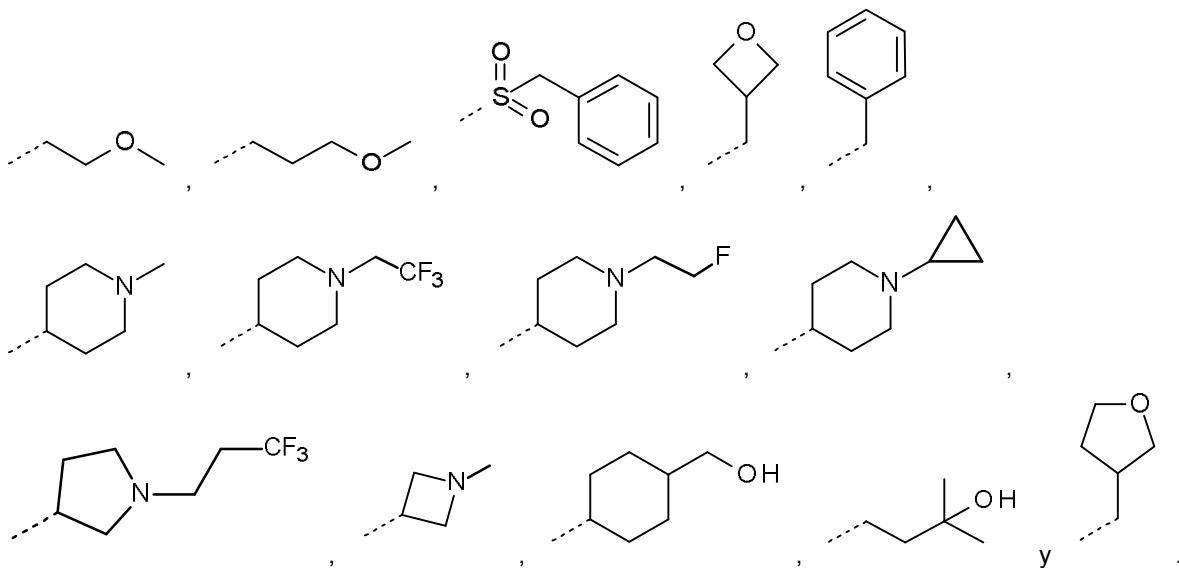


En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-$

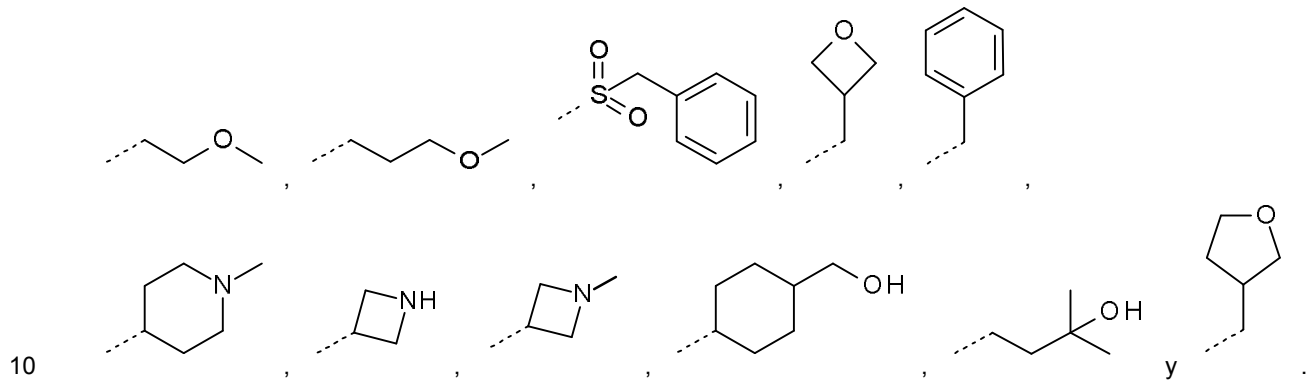
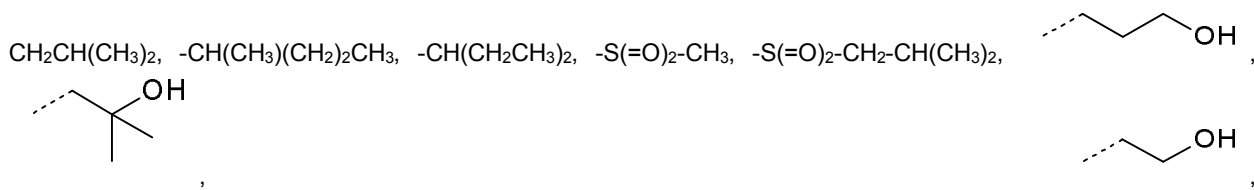


En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-$

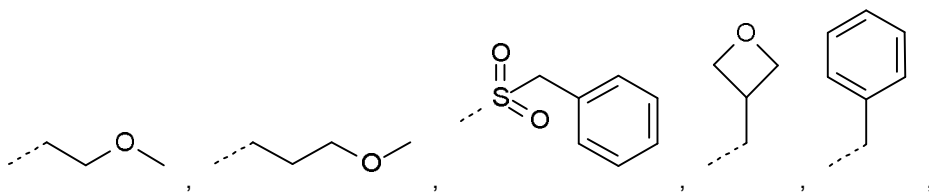
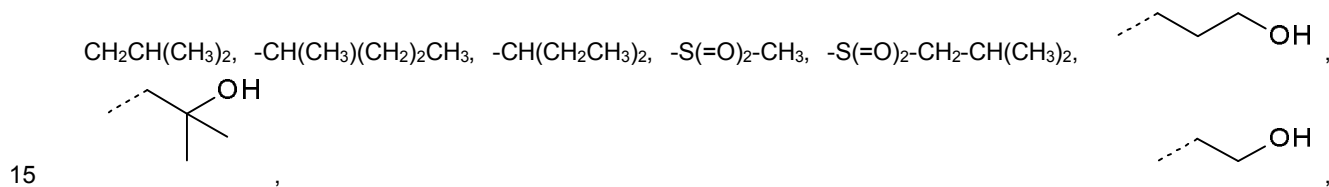


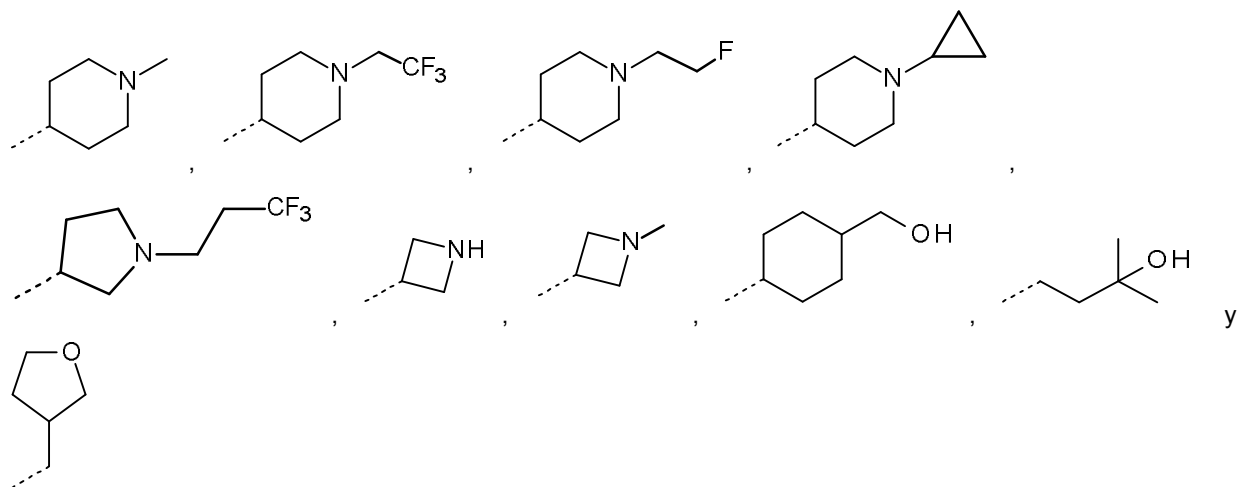


5 solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ se selecciona entre -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -

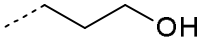


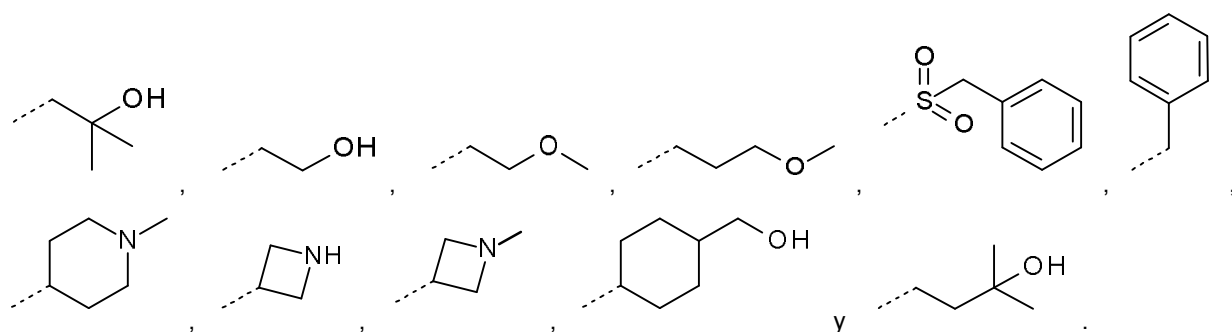
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ se selecciona entre -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -



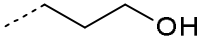


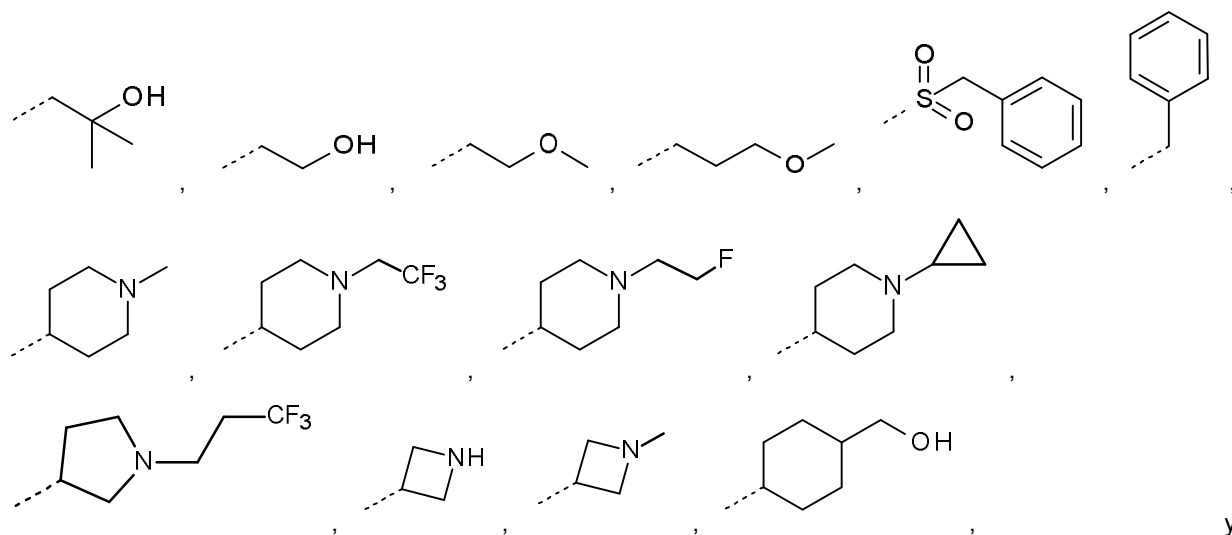
5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$,

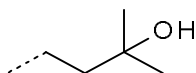
$-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$, , y



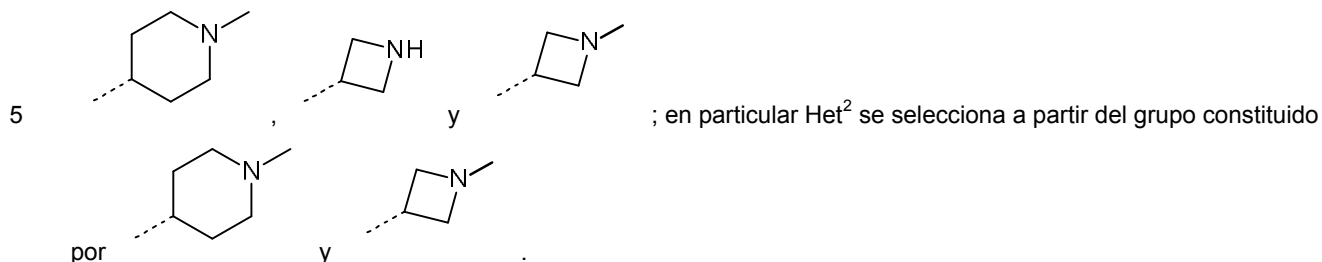
10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$, , y





En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde Het² se selecciona a partir del grupo constituido por



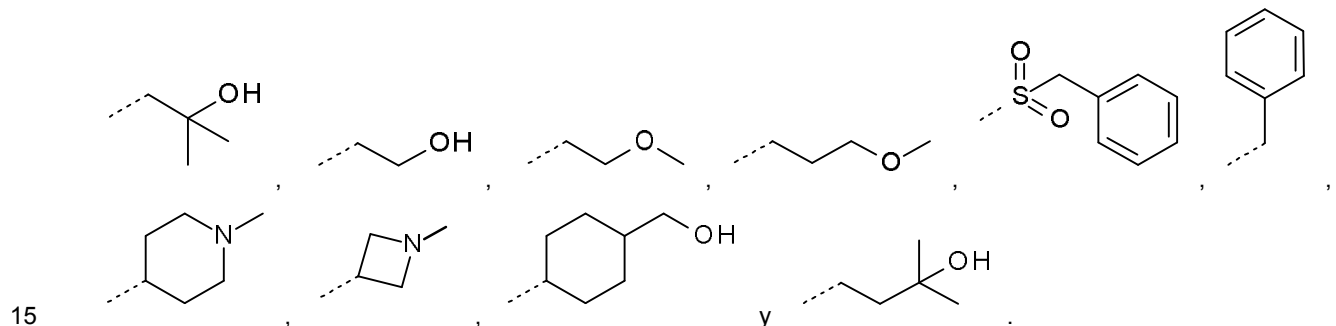
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en



cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ no es

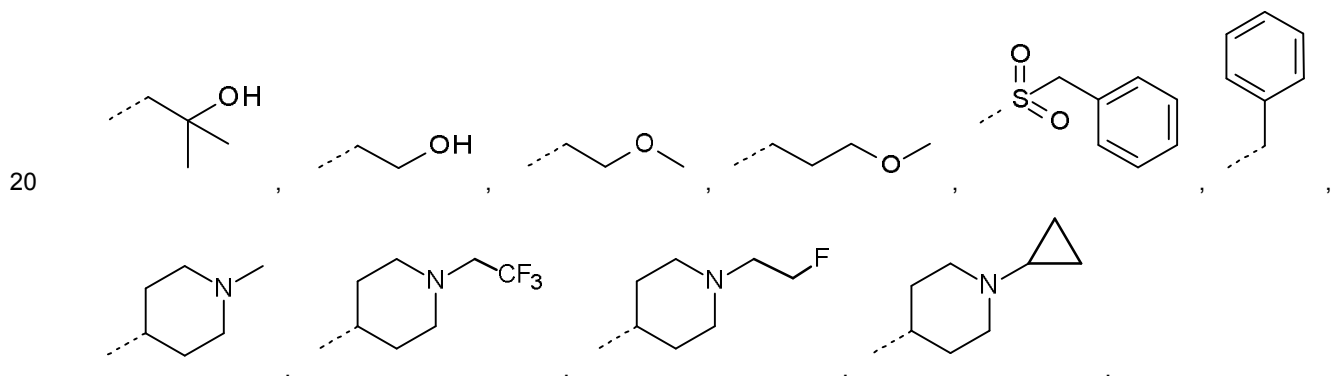
10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂,

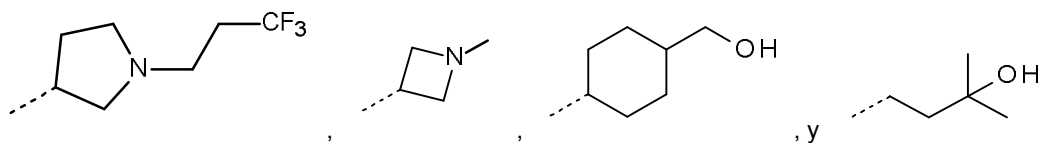
-CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-CH(CH₃)₂,



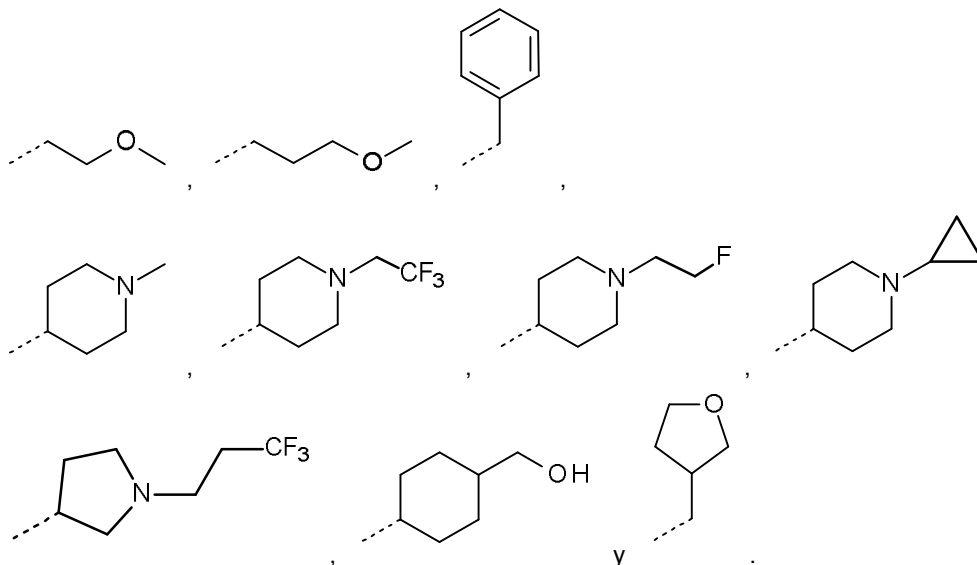
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂,

-CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-CH(CH₃)₂,

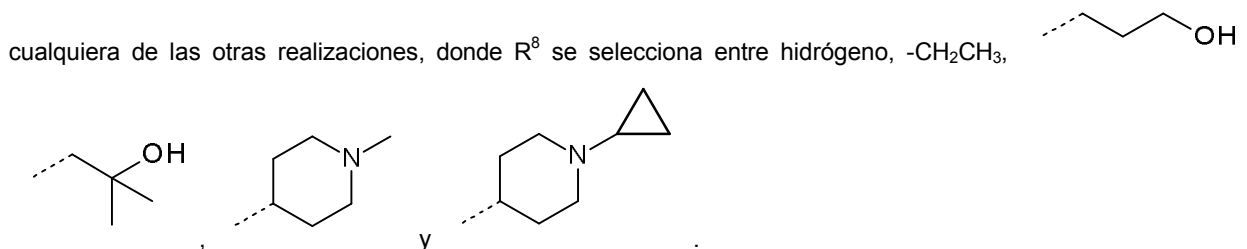




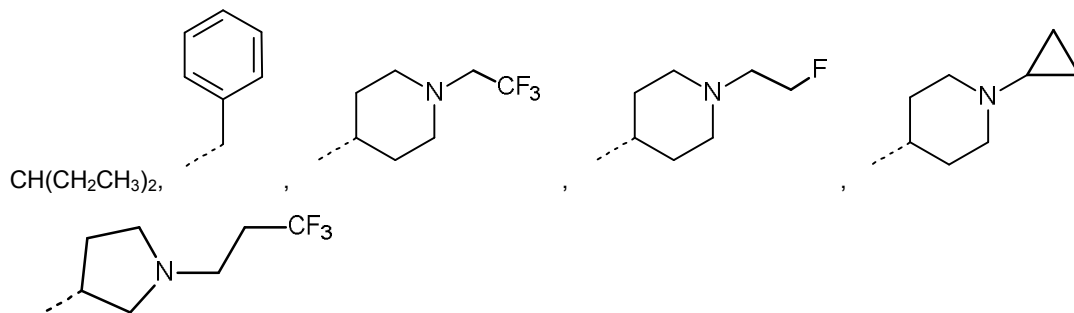
- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno, $-CH_2CH_3$,



- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$,



- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^8 no es hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-4} .

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

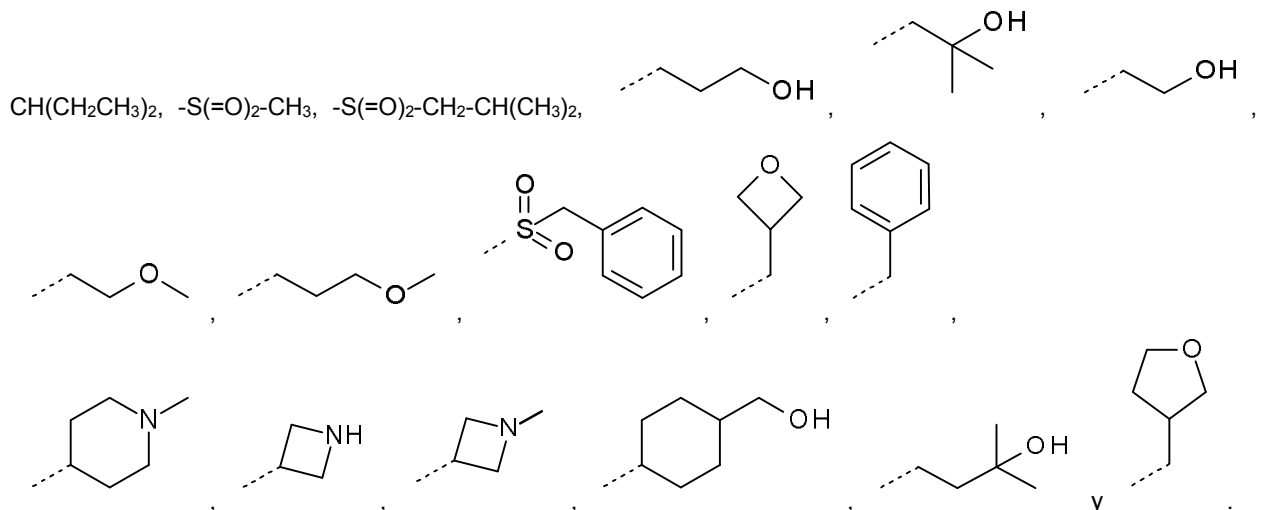
R^1 es alquilo C_{1-4} ;

- 10 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y Het^1 , en particular R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y tiazolilo;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

donde R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, -



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

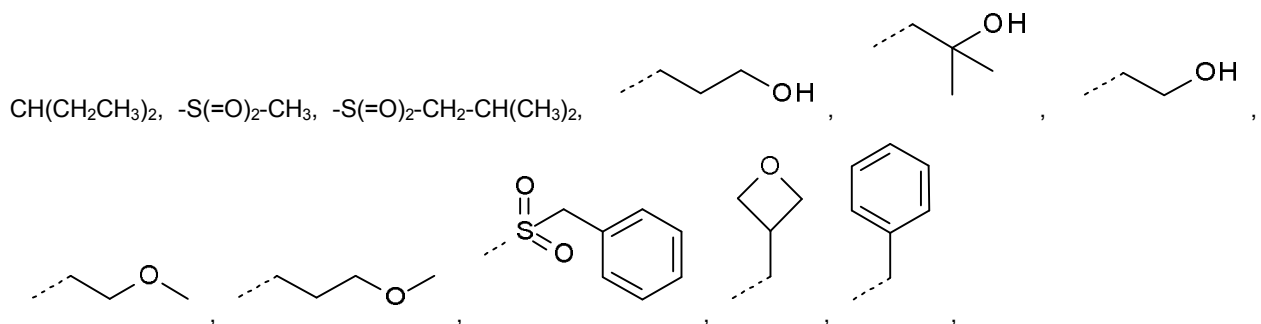
- 20 R^1 es alquilo C_{1-4} ;

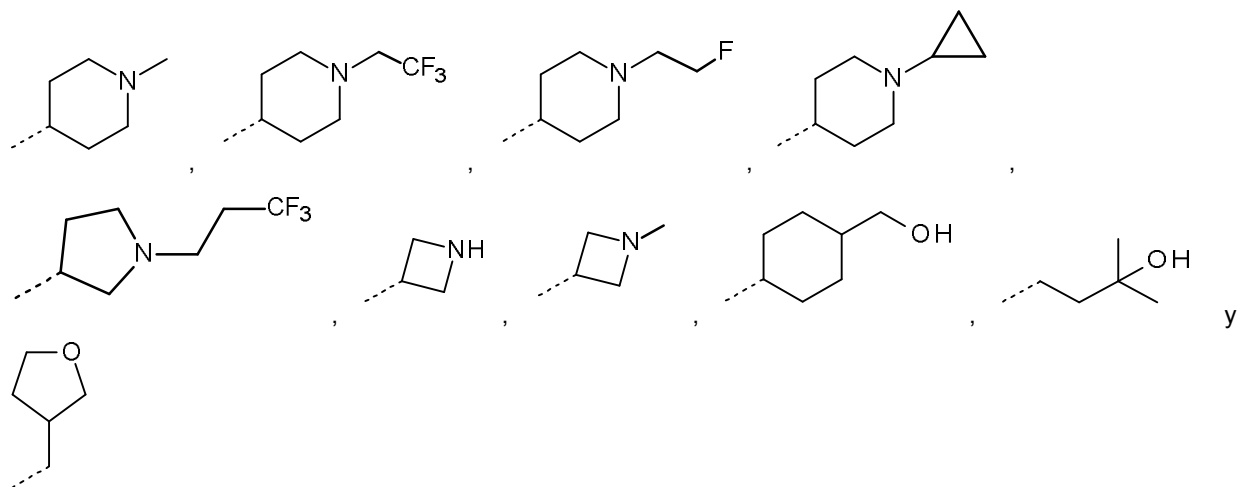
R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y Het^1 , en particular R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y tiazolilo;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

donde R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno;

- 25 R^8 se selecciona entre hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, -





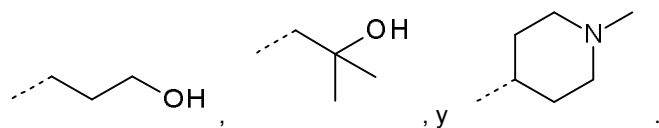
5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R^1 es metilo;

R^2 es metilo;

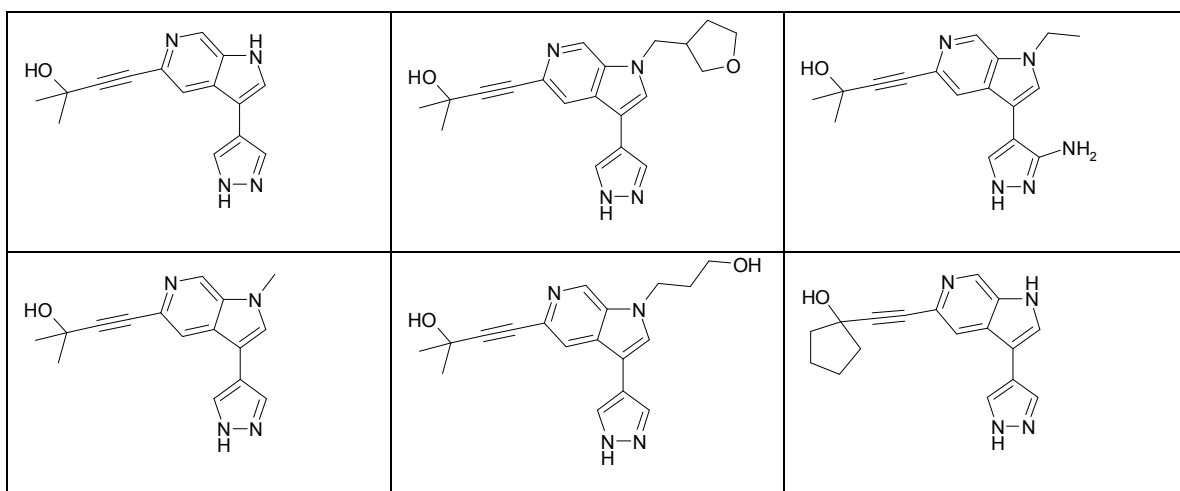
donde R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno;

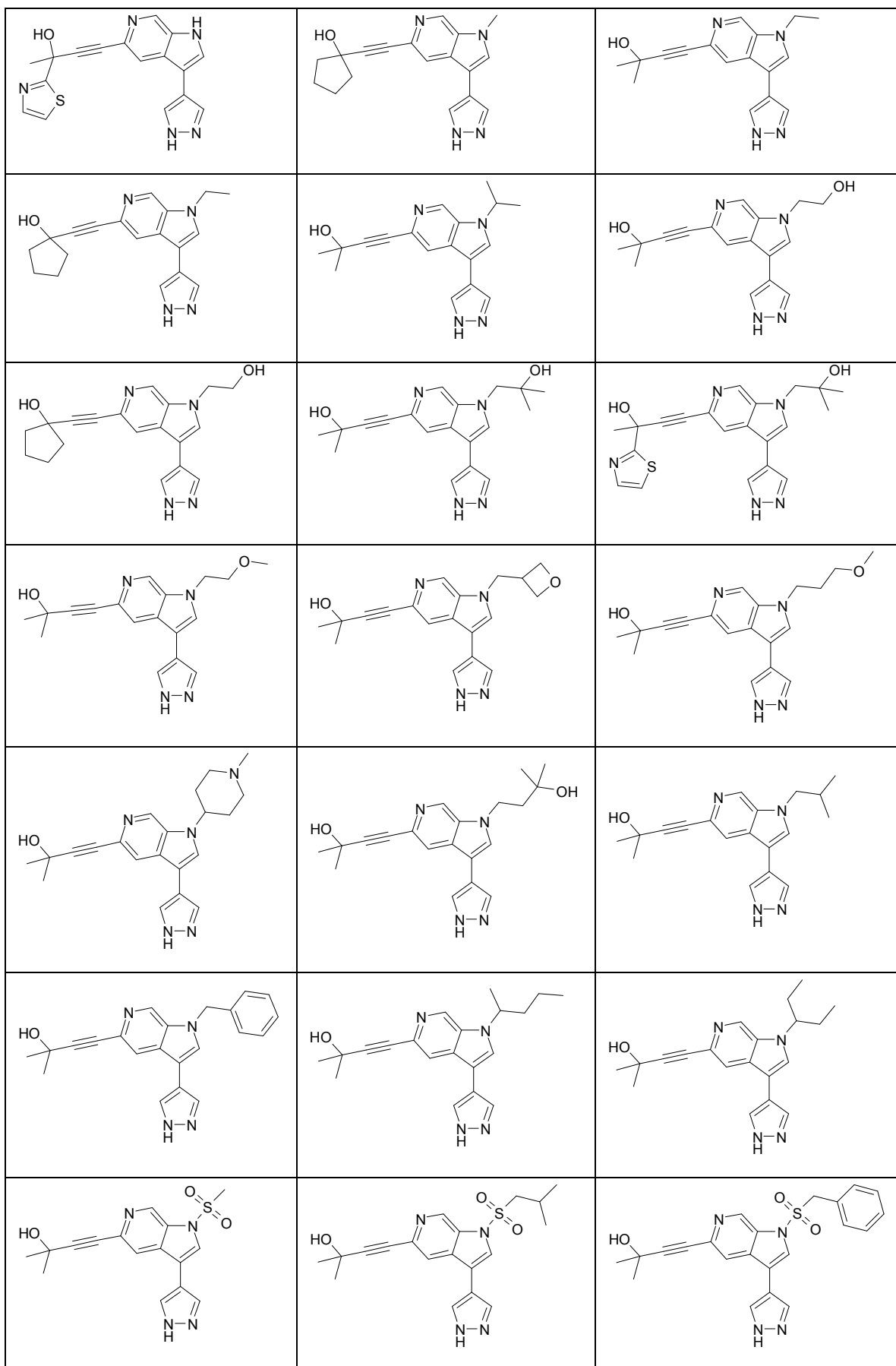
10 R^8 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$,

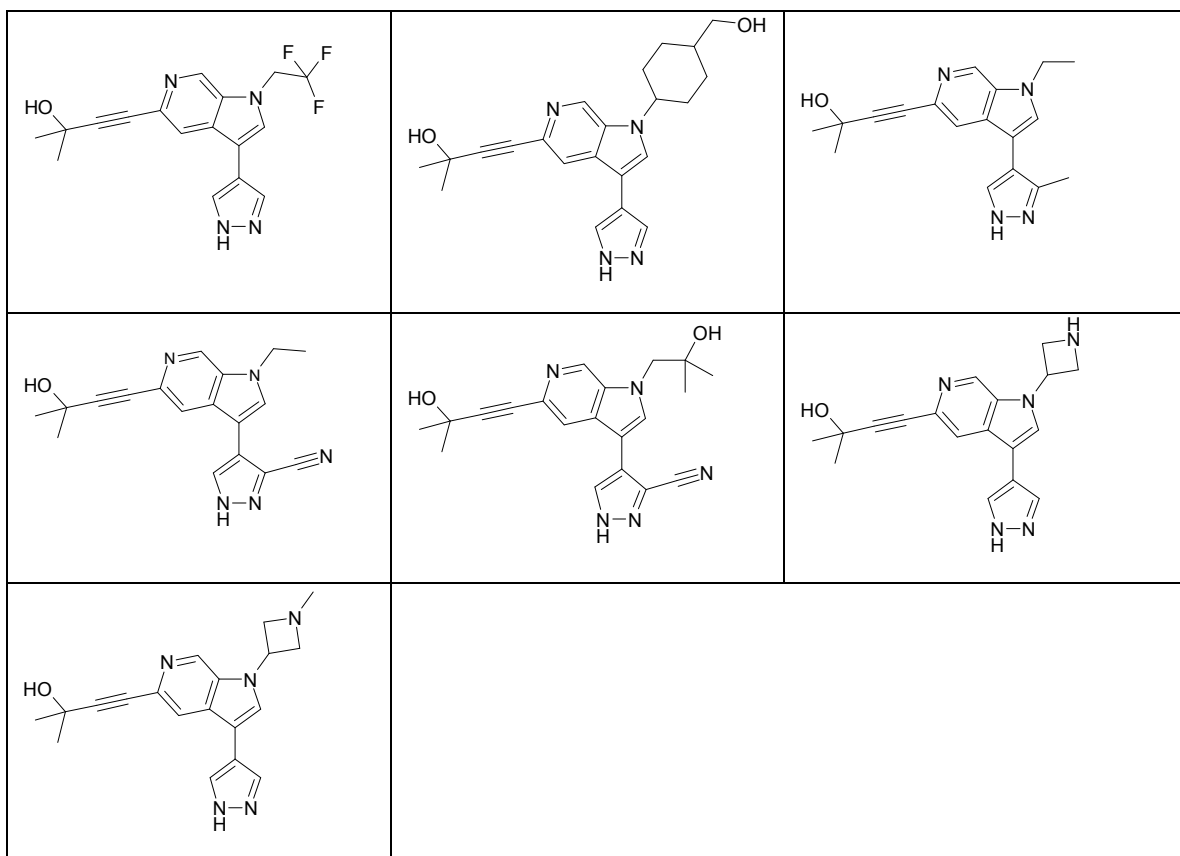


En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^7 es hidrógeno.

15 Los compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

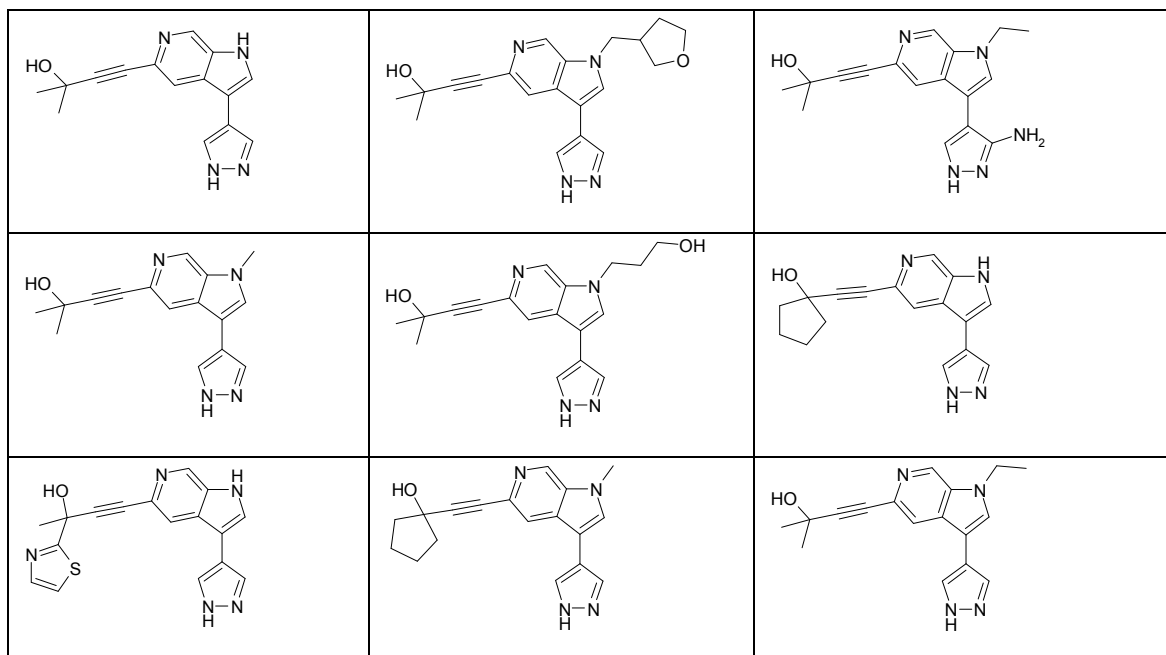


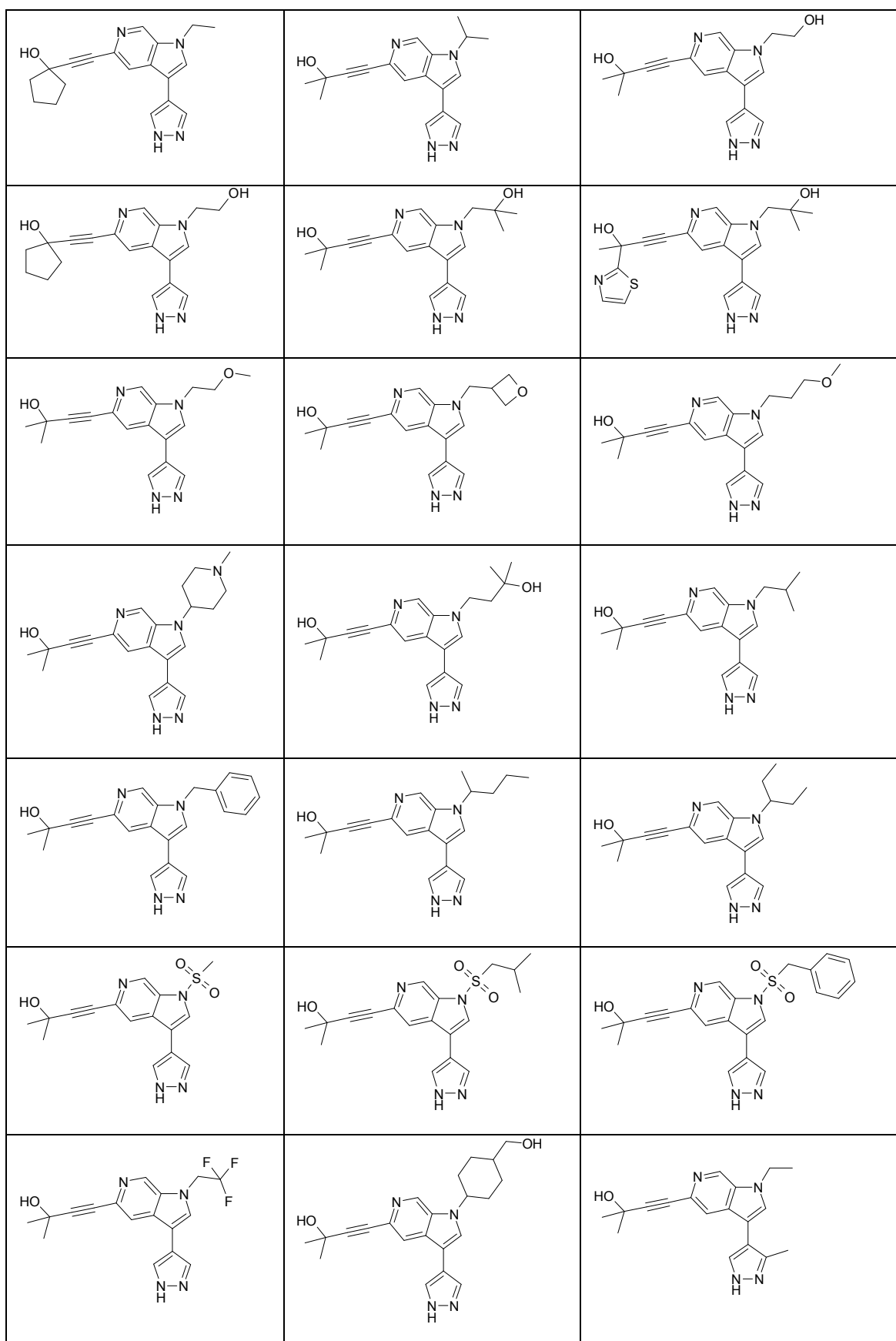




y las formas de tipo solvato y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

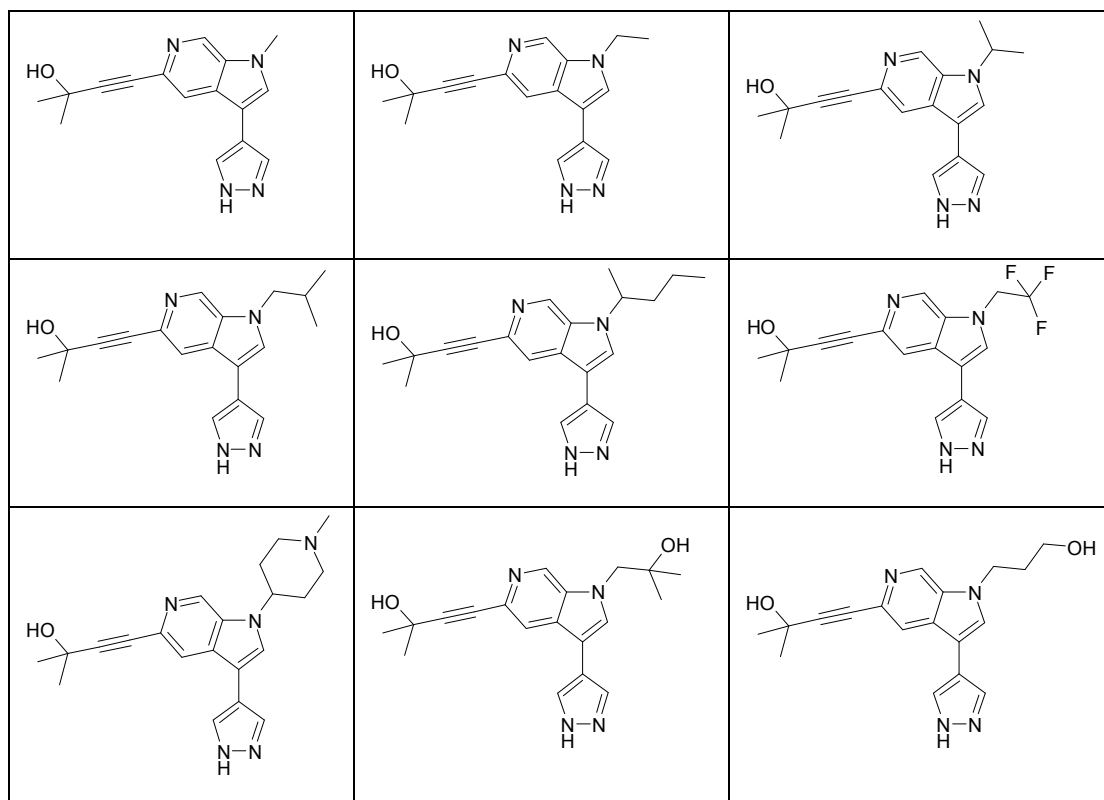




tautómeros y formas estereoisoméricas de estos,

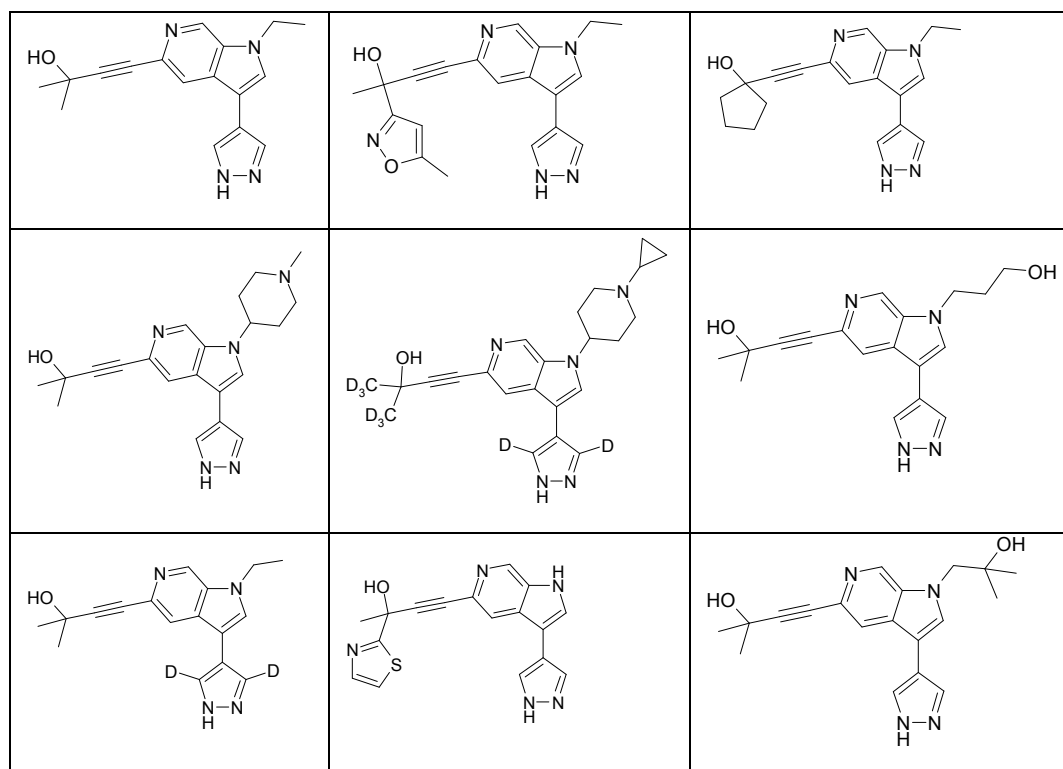
y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Más compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:



y las formas de tipo solvato y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Más compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:



tautómeros y formas estereoisoméricas de estos,

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen las sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

Además, cuando los compuestos de la invención contienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de estos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario.

Los ácidos representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-metilglucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en las formas de ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

El término solvato comprende las formas de adición de disolventes, así como también las sales de estas, que los compuestos de Fórmula (I) puedan formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado a partir del grupo constituido por ^2H (D), ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferentemente, el isótopo radioactivo es ^2H . En particular, se pretende que los compuestos deuterados estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Métodos de síntesis

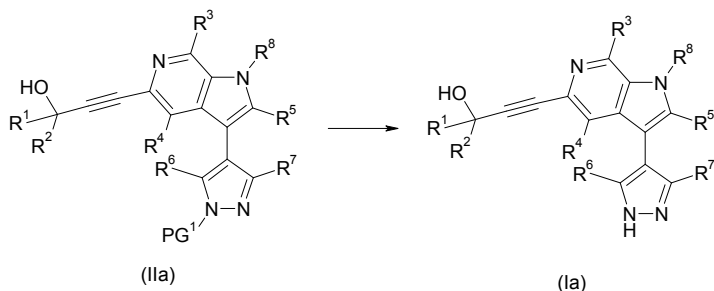
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos con los que estará familiarizado el experto en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno.

A efectos de claridad, en los esquemas generales únicamente se muestra un regioisómero específico de los intermedios. Sin embargo, el experto en la técnica comprenderá que algunos intermedios pueden aparecer como mezclas de regioisómeros como resulta patente en los ejemplos en la parte experimental específica.

En la presente, el término "Me" se refiere a metilo, "DMF" se refiere a *N,N*-dimetilformamida, "Pd(PPh₃)₄" se refiere a tetrakis(trifenilfosfina)paladio, "Boc" se refiere a *t*-butoxicarbonilo, "[Ir(OMe)cod]₂" se refiere a un dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi) iridio(I) (también bis(1,5-ciclooctadieno)di- μ -metoxidiiridio(I)), "Ts" se refiere a tosilo, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "TFA" se refiere al ácido trifluoroacético, "SEM" se refiere a 2-(trimetilsilil)etoximetilo, "TBAF" se refiere al fluoruro de tetrabutilamonio, "PdCl₂(dppf)" se refiere a [1,1'-bis(difenilfosfino-

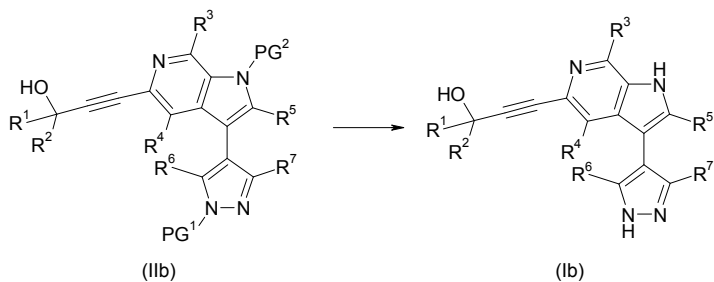
κ P)ferroceno]dicloropaladio, "KOAc" se refiere a acetato de potasio.

Esquema 1



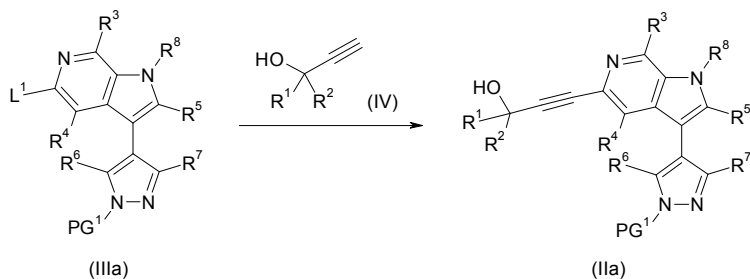
- 5 El Esquema 1 ilustra métodos para preparar los compuestos de Fórmula (Ia), donde R^1 - R^8 son tal como se han definido en la Fórmula (I), excepto cuando R^8 es hidrógeno. Los intermedios (IIa), donde PG^1 es un grupo protector adecuado, tal como un t-butoxicarbonilo (Boc) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM), se pueden tratar con reactivos tales como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahidrofurano (THF), calentando, o TFA en diclorometano (DCM), para generar los compuestos de Fórmula (Ia).

Esquema 2



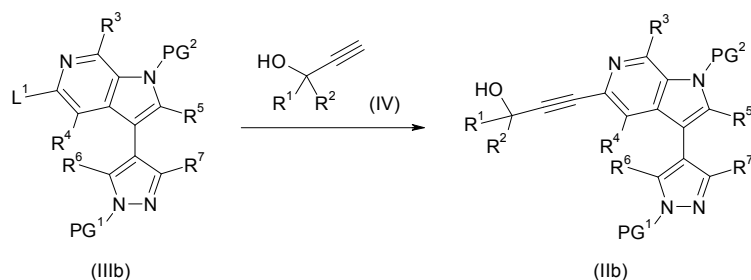
- 10 El Esquema 2 ilustra métodos para preparar los compuestos de Fórmula (Ib), donde R^1 - R^7 son tal como se han definido en la Fórmula (I) y R^8 es hidrógeno. Los intermedios (IIb), donde PG^1 es un grupo protector adecuado, tal como SEM, y PG^2 es un grupo protector adecuado tal como tosilo (Ts), se pueden tratar con un reactivo adecuado tal como TBAF en THF para generar los compuestos de fórmula (Ib).
- 15 Se pueden preparar compuestos adicionales de Fórmula (I) a partir de compuestos de Fórmula (Ia) y (Ib) transformando los grupos funcionales presentes. Tal transformación incluye, sin carácter limitante, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, amidación y deshidratación. Este tipo de transformaciones pueden requerir en algunos casos la utilización de grupos protectores.

Esquema 3



- 20 Los intermedios de Fórmula (IIa), donde R^1 - R^8 son tal como se han definido en la Fórmula (I) y PG^1 es un grupo protector adecuado, se pueden preparar haciendo reaccionar los intermedios de Fórmula (IIIa) donde L^1 es un grupo saliente adecuado tal como cloro o bromo, con alquinos de Fórmula (IV) en las condiciones del acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio utilizando, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($Pd(PPh_3)_4$), CuI y una base tal como trietilamina en acetonitrilo, calentando (Esquema 3).
- 25

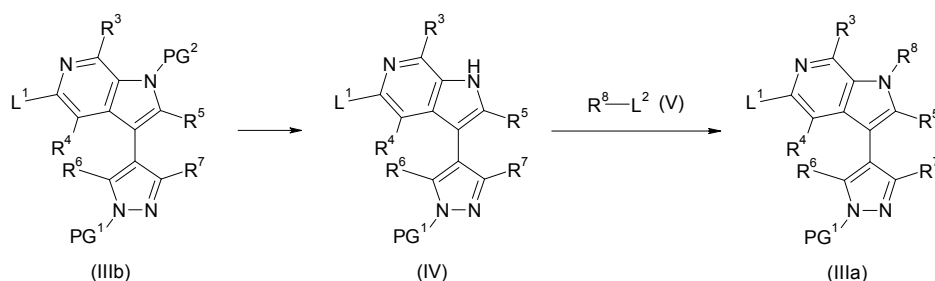
Esquema 4



Los intermedios de Fórmula (IIb), donde R^1 - R^7 son tal como se han definido en la Fórmula (I), PG^1 y PG^2 son grupos protectores adecuados, se pueden preparar por medio del acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio de los intermedios de Fórmula (IIIb) donde L^1 es un grupo saliente adecuado tal como cloro o bromo, con alquinos de Fórmula (IV), utilizando un catalizador de paladio adecuado, un catalizador de cobre, una base y un disolvente (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, CuI, trietilamina y acetonitrilo, respectivamente) (Esquema 4).

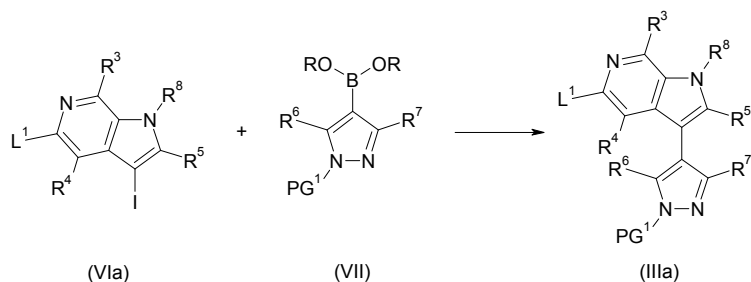
Los alquinos de Fórmula (IV) están comercializados o se pueden preparar por métodos conocidos.

Esquema 5



El Esquema 5 ilustra métodos para preparar intermedios de Fórmula (IIIa) a partir de intermedios de Fórmula (IIIb). Los intermedios de Fórmula (IIIb), donde R^3 - R^7 son tal como se han definido anteriormente, PG^1 es Boc, PG^2 es Ts y L^1 es un grupo saliente adecuado, se pueden desproteger selectivamente en presencia de un reactivo adecuado, tal como TBAF en THF, para generar los intermedios de Fórmula (IV). Los intermedios de Fórmula (IV) se pueden hacer reaccionar de varias maneras para proporcionar intermedios de Fórmula (IIIa). Por ejemplo, la *N*-alquilación de (IV) por tratamiento con un agente de alquilación apropiado de Fórmula (V) donde L^2 es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, ésteres de sulfonato (p. ej., mesilato, tosilato o triflato) o haluros de alquilo (p. ej., bromo o yodo), en presencia de una base adecuada tal como NaH o K_2CO_3 , en un disolvente apropiado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), proporciona intermedios de Fórmula (IIIa). Los intermedios de Fórmula (IV) también se pueden alquilar por reacción con un epóxido, por ejemplo, 1,2-epoxi-2-metilpropano, empleando una base adecuada tal como NaH, en un disolvente apropiado tal como DMF. Como alternativa, los intermedios (IV) se pueden hacer reaccionar con alcoholes, donde R^8 es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{2-6} sustituido opcionalmente como en R^8 en la Fórmula (I), en las condiciones habituales de la reacción de Mitsunobu para proporcionar intermedios de Fórmula (IIIa). Además, el intermedio de Fórmula (IV) se puede hacer reaccionar con cloruros de sulfonilo, en un disolvente apropiado tal como DMF, en presencia de una base adecuada tal como NaH, para proporcionar intermedios de Fórmula (IIIa), donde R^8 es $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}) sustituido opcionalmente como en R^8 en la Fórmula (I).

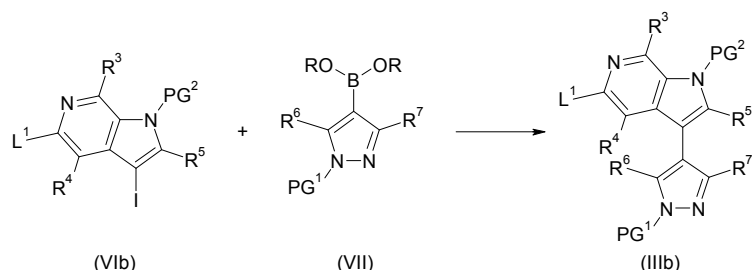
Esquema 6



El intermedio de Fórmula (IIIa), donde R^3 - R^8 son tal como se definen en la Fórmula (I), PG^1 es un grupo protector adecuado y L^1 es un grupo saliente adecuado, también se puede preparar de acuerdo al esquema 6. Calentando los intermedios de Fórmula (VIa) con el pirazolboronato de Fórmula (VII) apropiado, protegido con un grupo protector adecuado, tal como SEM, en las condiciones del acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio utilizando, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino- κ P)]ferroceno]dicloropaladio ($PdCl_2(dppf)$), K_2CO_3 en agua y DMF como disolvente,

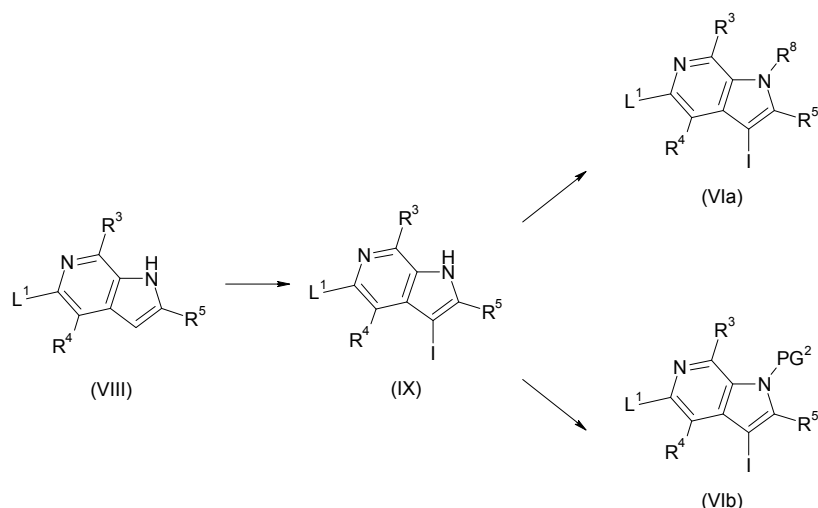
proporciona intermedios de Fórmula (IIIa).

Esquema 7



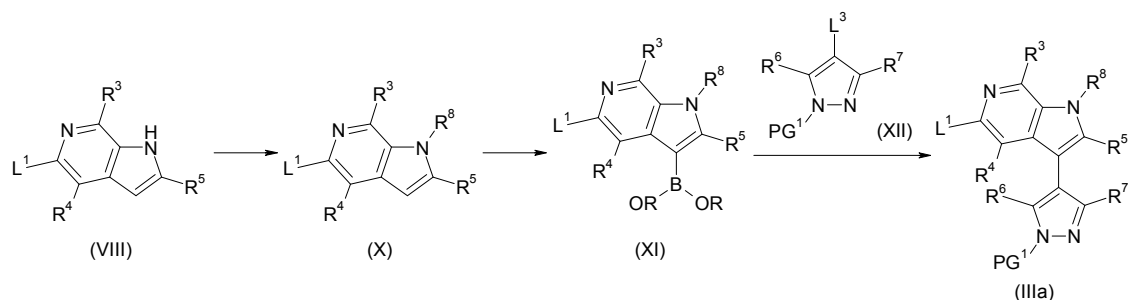
- 5 Los intermedios de Fórmula (IIIb), donde R^3 - R^7 son tal como se han definido en la Fórmula (I), PG^1 y PG^2 son grupos protectores adecuados, y L^1 es un grupo saliente adecuado, se pueden preparar a partir de los intermedios de Fórmula (VIb) y (VII), utilizando los métodos descritos anteriormente para preparar los intermedios de Fórmula (IIIa) a partir de los intermedios de Fórmula (VIa) y (VII) (Esquema 7).

Esquema 8



- 10 El Esquema 8 ilustra métodos para preparar intermedios de Fórmula (VIa) y (VIb), donde R^3 - R^8 son tal como se han definido en la Fórmula (I), PG^2 es un grupo saliente adecuado y L^1 es un grupo protector adecuado. El tratamiento de los intermedios de Fórmula (VIII) con una mezcla de yodo e hidróxido de potasio en un disolvente adecuado tal como DMF proporciona intermedios de Fórmula (IX). Los intermedios de Fórmula (VIa) se pueden preparar a partir de los intermedios de Fórmula (IX), utilizando los métodos descritos anteriormente para la preparación de los intermedios de Fórmula (IIIa) a partir de los intermedios de Fórmula (IIIb) y (IV). Los intermedios de Fórmula (IX) se pueden convertir en intermedios de Fórmula (VIb), donde R^3 - R^5 y L^1 son tal como se han definido anteriormente, y PG^2 es Ts, por reacción con cloruro de tosilo, en un disolvente apropiado tal como DMF en presencia de una base adecuada tal como NaH.
- 15

Esquema 9

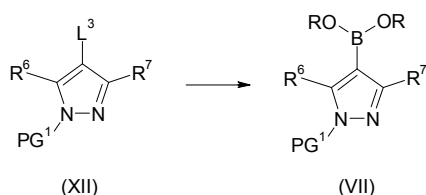


- 20 El Esquema 9 ilustra un método adicional para preparar intermedios de Fórmula (IIIa), donde R^3 - R^8 son tal como se han definido en la Fórmula (I), PG^1 es un grupo saliente adecuado y L^1 es un grupo saliente adecuado. Los intermedios de Fórmula (X) se pueden preparar a partir de los intermedios de Fórmula (VIII), utilizando los métodos

descritos anteriormente para la preparación de los intermedios de Fórmula (IIIa) a partir de los intermedios de Fórmula (IIIb) y (IV). Calentando los intermedios de Fórmula (X) con una especie de borano apropiada, tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en condiciones de catálisis por iridio utilizando, por ejemplo, bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio(I) ([Ir(OMe)cod]₂) con un ligando apropiado, y ciclohexano como disolvente, proporciona boronatos de Fórmula (XI). A su vez, el calentamiento de boronatos de Fórmula (XI) con pirazoles de Fórmula (XII), donde L³ es un grupo saliente adecuado tal como cloro o bromo y PG¹ es un grupo protector adecuado tal como SEM, en condiciones del acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio utilizando, por ejemplo, PdCl₂(dppf), K₂CO₃ en agua y DMF como disolvente, genera intermedios de Fórmula (IIIa).

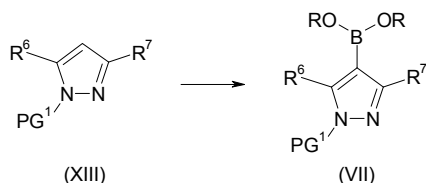
Los azaindoles de Fórmula (VIII) están comercializados o se pueden preparar por métodos conocidos (p. ej., Merour *et al. Tetrahedron* **2013**, 69 4767-4834).

Esquema 10



El Esquema 10 ilustra un método para preparar intermedios de Fórmula (VII), donde R⁶ y R⁷ son tal como se han definido en la Fórmula (I) y PG¹ es un grupo protector adecuado. El calentamiento de pirazoles de Fórmula (XII), donde L³ es un grupo saliente adecuado tal como cloro o bromo, con la especie de borano apropiada, tal como bis(pinacolato)diborano, en condiciones de catálisis con paladio utilizando, por ejemplo, PdCl₂(dppf), acetato de potasio (KOAc) como base, en DMF como disolvente, genera los pirazolboronatos de Fórmula (VII).

Esquema 11



El Esquema 11 ilustra un método adicional para preparar pirazolboronatos de Fórmula (VII). El calentamiento de los intermedios de Fórmula (XIII), donde R⁶ y R⁷ son tal como se han definido en la Fórmula (I) y PG¹ es un grupo protector adecuado, con una especie de borano adecuada, tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en condiciones de catálisis por iridio utilizando, por ejemplo, [Ir(OMe)cod]₂ con un ligando apropiado, y ciclohexano como disolvente proporciona pirazolboronatos de Fórmula (VII).

El experto en la técnica comprenderá que pueden ser aplicables métodos alternativos para preparar compuestos de Fórmula (VII), por ejemplo, intercambio halógeno-metal y la desactivación posterior con electrófilos de boro tales como tri-isopropilborato. Los pirazoles de Fórmula (XII) y (XIII) pueden obtenerse a partir de proveedores comerciales o pueden sintetizarlos los expertos en la técnica empleando métodos descritos en la literatura [J. Elguero, 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry II', Pergamon Press: Oxford, 1996, vol. 3, Editores: A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven; Fustero *et al. Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6984-7034].

Se sobreentenderá que cuando existen grupos funcionales adecuados, los compuestos de varias Fórmulas o cualesquiera intermedios utilizados en su preparación se pueden derivatizar adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos estándar empleando reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Algunas estrategias de sustitución particulares incluyen los procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica.

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidades

remotas (p. ej., aminos primarias o secundarias) de los intermedios. La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluirán acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno-*o*-xycarbonilo (Fmoc). El experto en la técnica determinará fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, remítase a T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a ed., Wiley, Hoboken, Nueva Jersey, 2007.

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida comercializados utilizando los métodos generales ilustrados en la presente.

Farmacología

Se ha observado que los compuestos de la presente invención inhiben la cinasa inductora de NF- κ B (NIK - también conocida como MAP3K14). Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluidas la obesidad y la diabetes, y trastornos autoinmunitarios. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos pueden ser útiles en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido. En una realización específica dicha neoplasia maligna hematológica se selecciona a partir del grupo constituido por el mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos T, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma de linfocitos B grandes difuso y linfoma de células del manto. En otra realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona a partir del grupo constituido por cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma y carcinomas broncopulmonares no microcíticos.

Los ejemplos de los tipos de cáncer que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, sin carácter limitante, un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, mama, colon (p. ej. carcinomas colorrectales tales como el adenocarcinoma de colon y el adenoma de colon), de riñón, urotelial, de útero, de la epidermis, de hígado, de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares escamosos), de esófago, de las vías digestivas y respiratorias altas, de la vesícula biliar, de ovario, de páncreas (p. ej., carcinoma pancreático exocrino), de estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (p. ej., tumores estromales gastrointestinales), de cuello de útero, de endometrio, de tiroides, de próstata o de la piel (por ejemplo, carcinoma escamoso o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer de la glándula pituitaria, un tumor hematopoyético de un linaje linfático, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos B (p. ej., linfoma de linfocitos B grandes difuso, linfoma de células del manto), linfoma/leucemia de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de tricoleucocitos o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de un linaje mielóide, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés), un trastorno mieloproliferativo, un síndrome mieloproliferativo, un síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimatosos (p. ej., un sarcoma de Ewing), por ejemplo, un fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor de sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, un astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosum; queratoactantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Por tanto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), las formas estereoisoméricas y los tautómeros de estos y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, para su uso como un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), una forma estereoisomérica o un tautómero de este o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF- κ B en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por la inhibición de la cinasa inductora de NF- κ B.

Asimismo, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF- κ B en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por la inhibición de la cinasa inductora de NF- κ B.

La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

5 La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en la presente.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), de un tautómero o una forma estereoisomérica de estos o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de estos, se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, que padezcan cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

15 Dicho método comprende la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables de este, a animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos.

20 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesite.

25 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener una actividad terapéutica y que esta actividad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de la enfermedad, la concentración del compuesto de la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, la cantidad de un compuesto de la presente invención que se va a administrar como agente terapéutico para tratar los trastornos a los que se hace referencia en la presente estará determinada en cada caso por el médico responsable.

30 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de la prueba presentados más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz estará comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular entre 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a la que también se hace referencia en la presente como principio activo, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará, en cada caso, por ejemplo, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la enfermedad o trastorno particular que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

35 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar los trastornos a los que se hace referencia en la presente. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

40 Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. El portador o diluyente deben ser "aceptables" en el sentido de que han de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no han de ser perjudiciales para los receptores de estos.

45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, utilizando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18.^a ed., Mack Publishing Company, 1990, remítase especialmente a la Parte 8 : Preparados farmacéuticos y su elaboración). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de

preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos y ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de estos.

Los presentes compuestos se pueden utilizar para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contenga un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de acuerdo con la presente invención y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición posológica oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales independientes.

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más agentes medicinales diferentes, más concretamente, con otros agentes contra el cáncer o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes contra el cáncer o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, sin carácter limitante:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (AbraxaneTM) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;

- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- 5 - agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- moléculas que actúan sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- 10 - derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicín, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetán, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CANTO 328;
- 15 - antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de la aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- 20 - inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 25 - agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores multicinasas), inhibidores mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- 30 - inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostato, tricoestatina A, vorinostat;
- 35 - inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telosmetatín;
- inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- 40 - interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido arsénico;

- asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina,
- 5 acetato de histrelina, acetato de leuprolide;
- talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- 10 - análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de estos (p. ej., darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanyl; bisfosfonato; palifermin;
- un inhibidor del citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa esteroide (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona.
- 15 Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.
- 20 El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que sea suficiente para garantizar que se logra un efecto conveniente y sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están
- 25 administrando, sus vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. El experto en la técnica puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.
- 30 El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo
- 35 pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendida en el intervalo de 1/10 a 10/1, más concretamente de 1/5 a 5/1, aún más concretamente de 1/3 a 3/1.
- 40 El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente con una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m^2 , concretamente para el cisplatino con una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por periodo de tratamiento.
- 45 El compuesto taxano se administra convenientemente con una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , concretamente para el paclitaxel con una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por periodo de tratamiento.
- 50 El compuesto camptotecina se administra convenientemente con una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m^2 , concretamente para el irinotecán con una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por periodo de tratamiento.
- El derivado antitumoral podofilotoxina se administra convenientemente con una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m^2 , concretamente para el etopósido con una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para el tenipósido de aproximadamente 50 a

250 mg/m² por periodo de tratamiento.

El alcaloide vinca antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina con una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para la vincristina con una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para la vinorelbina con una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m², concretamente, para 5-FU con una dosificación de 200 a 500 mg/m², para la gemcitabina con una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para la capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por periodo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente con una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m², concretamente para la ciclofosfamida con una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para el clorambucil con una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina con una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para la lomustina con una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², concretamente para la doxorubicina con una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para la daunorubicina con una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para la idarubicina con una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por periodo de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, o según se sepa en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra convenientemente con una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente de 2 a 4 mg/m² por periodo de tratamiento.

Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más durante el periodo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

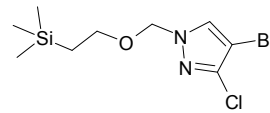
En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

En la presente, el término "Boc" se refiere a *tert*-butoxicarbonilo, "DCE" se refiere a 1,2-dicloroetano, "Cs₂CO₃" se refiere a carbonato de cesio, "DCM" se refiere a diclorometano, "BEH" se refiere a un híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DIAD" se refiere a diisopropilazodicarboxilato, "DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina, "DMAP" se refiere a *N,N*-dimetilpiridin-4-amina, "DMF" se refiere a *N,N*-dimetilformamida, "DMSO" se refiere a sulfóxido de dimetilo, "UPLC" se refiere a cromatografía líquida de ultrarresolución, "LC" se refiere a cromatografía líquida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "flash-NH₂" se refiere a una columna de intercambio aniónico débil de sílice con polipropilamino ISOLUTE[®], "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de elevada resolución, "LCMS" se refiere a cromatografía líquida/espectrometría de masas, "MeCN" se refiere a acetonitrilo, "MeOH" se refiere a metanol, "T_r" se refiere al tiempo de retención, "ISOLUTE[®] SCX-2 SPE" se refiere a una columna de intercambio catiónico fuerte de sílice con ácido propilsulfónico ISOLUTE[®], "SEM" se refiere a 2-(trimetilsilil)etoximetilo, "TBAF" se refiere a fluoruro de tetrabutylamonio, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "Na₂SO₄" se refiere a sulfato de sodio, "HATU" se refiere a hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-*io* y "THF" se refiere a tetrahidrofurano.

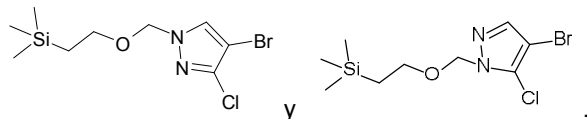
En las estructuras de los intermedios y los compuestos de la presente invención, deuterio (²H) se representa

mediante el símbolo químico D.

En la parte experimental se indica que algunos intermedios aparecen como mezclas de regioisómeros (isómeros de posición). Esto significa que existen dos o más posiciones en el intermedio a las que puede estar unido el sustituyente, y que el intermedio al que se hace referencia es, de hecho, una mezcla de diferentes productos



- 5 potenciales formados durante la síntesis. Por ejemplo, el intermedio 76 que es una mezcla de regioisómeros, es una mezcla de



- 10 Algunos intermedios de la parte experimental tienen el comentario "regioquímica del grupo Boc no determinada". Esto significa que se formó o aisló un regioisómero específico, pero que no se determinó la posición exacta del grupo Boc.

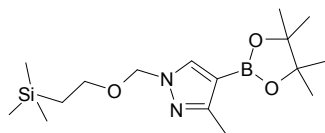
Los intermedios se obtuvieron como mezclas de regioisómeros o como regioisómeros únicos. El experto en la técnica comprenderá que las mezclas de regioisómeros se pueden separar fácilmente en regioisómeros únicos si se desea mediante métodos conocidos por el experto en la técnica y como se ilustra para algunos intermedios a continuación.

- 15 Cuando en los siguientes Ejemplo, se prepararon intermedios o compuestos de acuerdo al protocolo de reacción de un Ejemplo totalmente descrito, esto significa que el intermedio o compuesto se preparó mediante un protocolo de reacción análogo (pero no necesariamente idéntico) al del Ejemplo al que se hace referencia.

Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

- 20 a) Preparación del intermedio 1



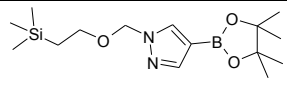
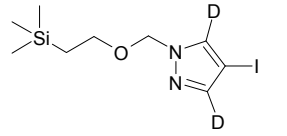
- 25 Una mezcla del éster pinacólico del ácido 3-metilpirazol-4-borónico (0.50 g, 2.40 mmol), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.53 ml, 3.00 mmol) y DIPEA (1.3 ml, 7.21 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un aceite marrón pálido (0.81 g, 100%, mezcla de dos regioisómeros).

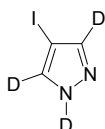
LCMS (Método D): T_r = 4.21 y 4.32 min, m/z [M+H]⁺ = 339.

Los intermedios 2 y 76-78 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 1 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 1).

- 30 Tabla 1:

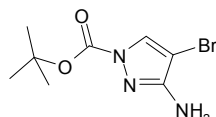
Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
2		4-Bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo	Mezcla de regioisómeros: T _r = 4.03 y 4.11 min, m/z [M+H] ⁺ = 302/304 (Método D)
76		4-Bromo-5-cloro-1H-pirazol	Mezcla de regioisómeros: T _r = 4.44 min, m/z [M+H] ⁺ = 311/313

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
			(Método C)
77		4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	
78		Intermedio 79	

Ejemplo A10**a) Preparación del intermedio 79**

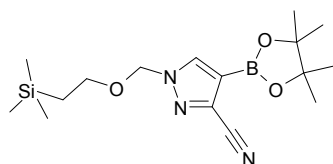
- 5 Una mezcla agitada de yodo (1.06 g, 8.32 mmol), pirazol-*d*₄ (1.0 g, 13.8 mmol) y MeCN (12 mL) a temperatura ambiente se trató con nitrato de amonio y cerio (1.06 g, 8.32 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre una solución acuosa al 5% de bisulfito de sodio y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (de 0:1 a 7:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco (1.3 g, 47%).

LCMS (Método C): *T_r* = 2.13 min, *m/z* [M+H]⁺ = 197.

Ejemplo A2**a) Preparación del intermedio 3**

- 15 Un solución agitada de 3-amino-4-bromo-1H-pirazol (1.00 g, 6.17 mmol) y DMAP (0.15 g, 1.23 mmol) en THF (17 mL) a temperatura ambiente se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.48 g, 6.79 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (de 4:1 a 2:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado (1.56 g, 96%, mezcla de dos regioisómeros).

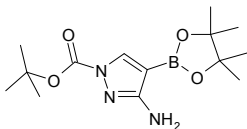
LCMS (Método D): *T_r* = 2.74 y 2.76 min, *m/z* [M+H-*tert*-butilo]⁺ = 206/208.

Ejemplo A3**a) Preparación del intermedio 4**

- 25 Una suspensión desgasada del intermedio 2 (1.84 g, 5.78 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.84 g, 7.23 mmol), acetato de potasio (1.70 g, 17.4 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0.47 g, 0.58 mmol) en DMF (57 mL) se calentó a 70 °C durante 3.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un aceite marrón (2.02 g, 100%) como una mezcla de dos regioisómeros.

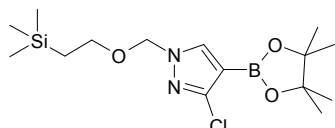
El intermedio 5 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 4 utilizando el material de partida apropiado (Tabla 2).

Tabla 2:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
5		Intermedio 3 (El intermedio 3 se separó en regioisómeros únicos antes de utilizar un regioisómero único como material de partida para el Intermedio 5)	Se asumió la regioquímica del grupo Boc; $T_r = 2.84$ min, m/z $[M+H]^+ = 309$ (Método D)

5 Ejemplo A11

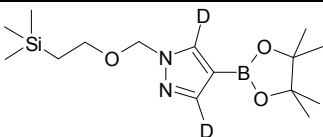
a) Preparación del intermedio 80



Una solución desgasada del intermedio 76 (0.03 g, 0.10 mmol) en THF anhidro (1.6 mL) en atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató gota a gota con una solución 2.0 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (0.16 mL, 0.318 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0.07 mL, 0.424 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (de 0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (0.04 g, 100%, mezcla de dos regioisómeros).

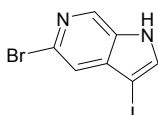
El intermedio 81 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 80 utilizando el material de partida apropiado (Tabla 3).

Tabla 3:

Intermedio	Estructura	Material de partida
81		Intermedio 78

20 Ejemplo A4

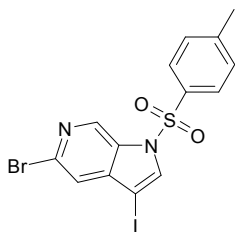
a) Preparación del intermedio 6



Una solución agitada de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina (4.00 g, 20.3 mmol) en DMF (150 mL) a temperatura ambiente se trató con hidróxido de potasio (4.32 g, 77.2 mmol). Después de 10 minutos, se añadió yodo (5.67 g, 22.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con agua, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido naranja (5.71 g, 87%).

LCMS (Método C): $T_r = 3.23$ min, m/z $[M+H]^+ = 323/325$.

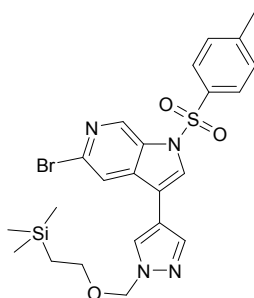
b) Preparación del intermedio 7



5 Un solución agitada del intermedio 6 (3.00 g, 9.29 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.13 g, 11.2 mmol) y DIPEA (3.6 mL, 20.4 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se trató con DMAP (0.023 g, 0.19 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (de 1:9 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (3.20 g, 72%).

10 LCMS (Método C): $T_r = 4.43$ min, m/z $[M+H]^+ = 477/479$.

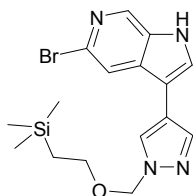
c) Preparación del intermedio 8



15 Una suspensión desgasada del intermedio 7 (3.13 g, 6.56 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-pirazol (3.19 g, 9.84 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0.54 g, 0.66 mmol) y carbonato de potasio (1.81 g, 13.1 mmol) en DMF (28 mL) y agua (7.0 mL) se calentó a 50 °C durante 5.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y EtOAc (de 1:0 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite marrón pálido (2.70 g, 75%).

20 LCMS (Método B): $T_r = 2.95$ min, m/z $[M+H]^+ = 547/549$.

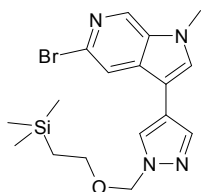
d) Preparación del intermedio 9



25 Una mezcla agitada del intermedio 8 (3.53 g, 6.45 mmol) en THF (30 mL) a temperatura ambiente se trató con una solución 1.0 M de TBAF en THF (16.0 mL, 16.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y EtOAc (de 1:0 a 1:1 en volumen), se purificó con DCM para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (1.91 g, 75%).

LCMS (Método D): $T_r = 3.50$ min, m/z $[M+H]^+ = 393/395$.

30 e) Preparación del intermedio 10



5 Una mezcla agitada del intermedio 9 (0.33 g, 0.84 mmol), carbonato de potasio (0.23 g, 1.68 mmol) y yodometano (0.062 mL, 1.00 mmol) en DMF (5.0 mL) se calentó a 110 °C durante 1 hora. Se añadió una segunda porción de yodometano (0.010 mL, 0.16 mmol) y se prolongó el calentamiento durante 30 minutos más. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y EtOAc (de 1:0 a 4:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón pálido (0.24 g, 70%).

LCMS (Método D): T_r = 3.73 min, m/z [M+H]⁺ = 407/409.

10 El intermedio 122 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 6 utilizando el material de partida apropiado (Tabla 4).

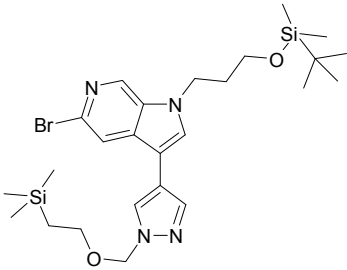
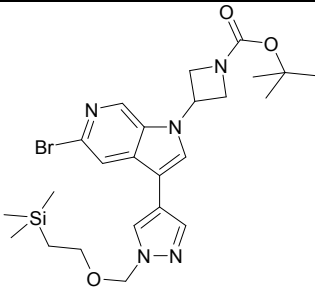
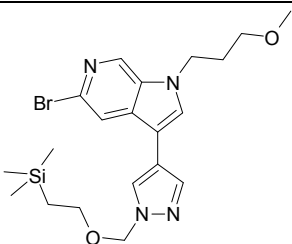
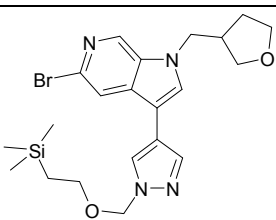
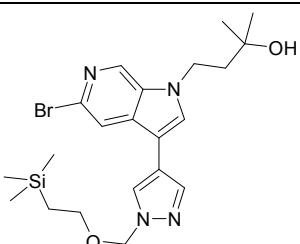
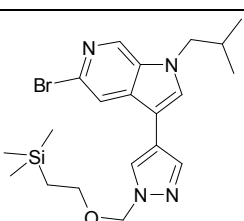
Tabla 4:

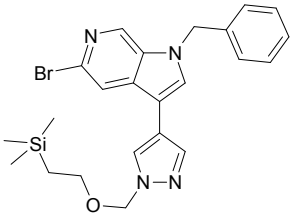
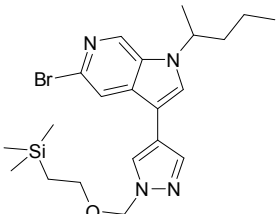
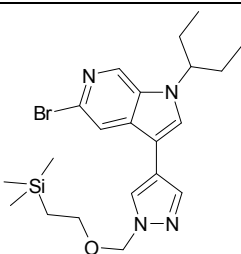
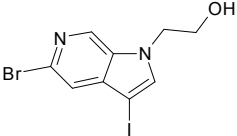
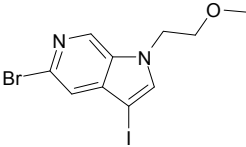
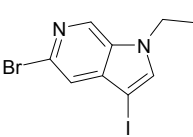
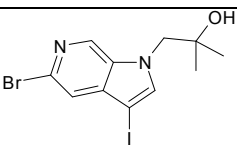
Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
122		Intermedio 130	T _r = 3.03 min, m/z [M+H] ⁺ = 337/339 (Método D)

15 Los intermedios 11-25 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 10 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 5).

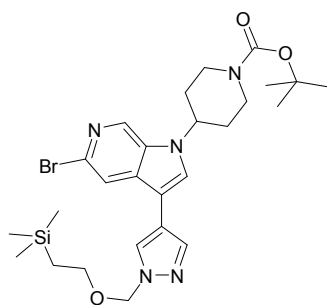
Tabla 5:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
11		a) Intermedio 9 b) Yodoetano	T _r = 4.07 min, m/z [M+H] ⁺ = 421/423 (Método A)
12		a) Intermedio 9 b) 2-Yodopropano	T _r = 4.04 min, m/z [M+H] ⁺ = 435/437 (Método D)

13		a) Intermedio 9 b) (3-Bromopropoxi)- <i>tert</i> -butildimetil-silano	$T_r = 5.04$ min, m/z $[M+H]^+ = 565/567$ (Método D)
14		a) Intermedio 9 b) Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 3-yodoazetidin-1-carboxílico	$T_r = 4.36$ min, m/z $[M+H]^+ = 548/550$ (Método A)
15		a) Intermedio 9 b) 1-Bromo-3-metoxipropano	$T_r = 3.88$ min, m/z $[M+H]^+ = 465/467$ (Método D)
16		a) Intermedio 9 b) 3-Bromometilte-trahidrofurano	$T_r = 3.75$ min, m/z $[M+H]^+ = 477/479$ (Método D)
17		a) Intermedio 9 b) 4-Bromo-2-metilbutanol	$T_r = 3.84$ min, m/z $[M+H]^+ = 479/481$ (Método C)
18		a) Intermedio 9 b) 1-Bromo-2-metilpropano	$T_r = 4.41$ min, m/z $[M+H]^+ = 449/451$ (Método A)

19		a) Intermedio 9 b) Bromuro de bencilo	$T_r = 4.34$ min, m/z $[M+H]^+ = 483/485$ (Método A)
20		a) Intermedio 9 b) 2-Bromopentano	$T_r = 4.52$ min, m/z $[M+H]^+ = 463/465$ (Método A)
21		a) Intermedio 9 b) 3-Bromopentano	$T_r = 4.52$ min, m/z $[M+H]^+ = 463/465$ (Método A)
22		a) Intermedio 6 b) 2-Bromoetanol	$T_r = 2.97$ min, m/z $[M+H]^+ = 367/369$ (Método B)
23		a) Intermedio 6 b) 2-Bromo-1-metoxietano	$T_r = 3.55$ min, m/z $[M+H]^+ = 381/383$ (Método B)
24		a) Intermedio 6 b) Yodoetano	$T_r = 3.56$ min, m/z $[M+H]^+ = 351/353$ (Método D)
25		a) Intermedio 6 b) 1,2-Epoxi-2-metilpropano	$T_r = 3.31$ min, m/z $[M+H]^+ = 395/397$ (Método C)

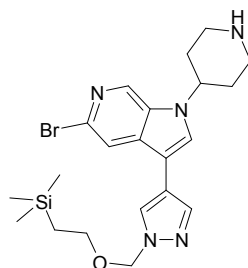
Ejemplo A5a) Preparación del intermedio 26



Una solución agitada del intermedio 9 (0.19 g, 0.48 mmol) en DMF (4.8 mL) a 0 °C se trató con hidruro de sodio (0.039 g, 0.97 mmol, 60% en aceite mineral). Después de 30 minutos, se añadió el éster *tert*-butilico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (0.24 g, 0.85 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 horas antes de permitir que se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción de hidruro de sodio (0.020 g, 0.50 mmol, 60% en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de este tiempo, se añadió el éster *tert*-butilico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (0.24 g, 0.85 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 5.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y EtOAc (de 1:0 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo pálido (0.14 g, 50%).

LCMS (Método A): T_r = 4.53 min, m/z [M+H]⁺ = 576/578.

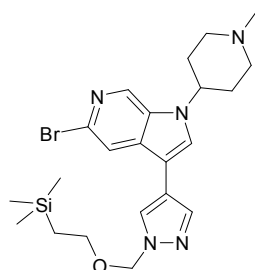
b) Preparación del intermedio 27



Una solución agitada del intermedio 26 (0.14 g, 0.24 mmol) en DCM (3.2 mL) a temperatura ambiente se trató con TFA (0.28 g, 3.65 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, se añadió una segunda porción de TFA (0.093 mL, 1.22 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas más. La mezcla se diluyó con DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre un cartucho flash-NH₂, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (9:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como una goma amarilla (0.088 g, 76%).

LCMS (Método D): T_r = 2.46 min, m/z [M+H]⁺ = 476/478.

c) Preparación del intermedio 28



Una solución agitada del intermedio 27 (0.088 g, 0.19 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0.055 mL, 0.74 mmol) y acetato de sodio (0.015 g, 0.19 mmol) en MeOH (2.6 mL) y DCE (1.6 mL) a 0 °C se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.16 g, 0.74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas más. La mezcla se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como una goma amarilla pálida (0.086 g, 96%).

LCMS (Método D): $T_r = 2.55$ min, m/z $[M+H]^+ = 490/492$.

Los intermedios 29 y 30 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 26 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 6).

Tabla 6:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
29		a) Intermedio 9 b) Éster oxetan-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico	$T_r = 3.59$ min, m/z $[M+H]^+ = 463/465$ (Método D)
30		a) Intermedio 9 b) Éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido trifluorometano-sulfónico	$T_r = 4.14$ min, m/z $[M+H]^+ = 475/477$ (Método A)

5

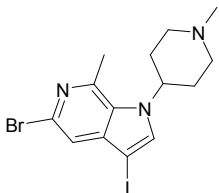
Los intermedios 82, 83 y 123 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 27 utilizando el material de partida apropiado (Tabla 7).

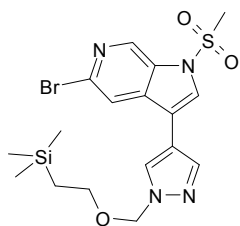
Tabla 7:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
82	 enantiómero S	Intermedio 107	$T_r = 2.12$ min, m/z $[M+H]^+ = 392/394$ (Método C)
83		Intermedio 108	$T_r = 2.28$ min, m/z $[M+H]^+ = 406/408$ (Método B)
123		Intermedio 125	$T_r = 2.11$ min, m/z $[M+H]^+ = 420/422$ (Método B)

10 El intermedio 124 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 28 utilizando el material de partida apropiado (Tabla 8).

Tabla 8:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
124		Intermedio 123	$T_r = 2.16$ min, m/z $[M+H]^+ = 434/436$ (Método B)

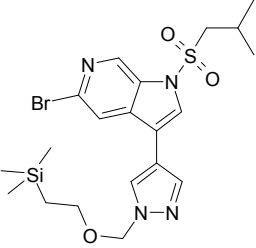
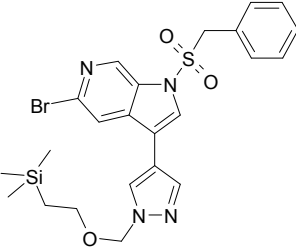
Ejemplo A6a) Preparación del intermedio 31

Una solución agitada del intermedio 9 (0.060 g, 0.15 mmol) en DMF (1.4 mL) a 0 °C se trató con hidruro de sodio (0.013 g, 0.34 mmol, 60% en aceite mineral). Después de 30 minutos, la mezcla se trató con cloruro de metanosulfonilo (0.026 mL, 0.34 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (de 1:0 a 1:4 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco (0.057 g, 95%).

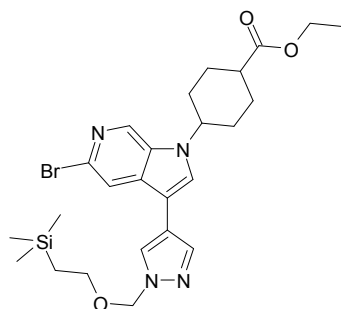
LCMS (Método D): $T_r = 3.94$ min, m/z $[M+H]^+ = 471/473$.

Los intermedios 32 y 33 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 31 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 9).

Tabla 9:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
32		a) Intermedio 9 b) Cloruro de isobutil-sulfonilo	$T_r = 4.37$ min, m/z $[M+H]^+ = 513/515$ (Método D)
33		a) Intermedio 9 b) Cloruro de bencilsulfo-nilo	$T_r = 4.28$ min, m/z $[M+H]^+ = 547/549$ (Método D)

Ejemplo A7a) Preparación del intermedio 34

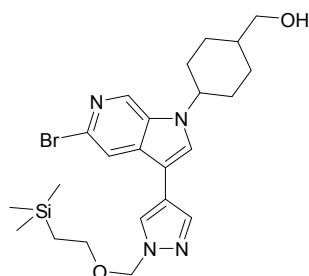


mezcla de diastereoisómeros

5 Una solución agitada del intermedio 9 (0.25 g, 0.63 mmol), etil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato (0.26 mL, 1.59 mmol) y trifenilfosfina (0.42 g, 1.59 mmol) en THF a temperatura ambiente se trató gota a gota con DIAD (0.31 mL, 1.59 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (de 1:0 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0.078 g, 21%) (mezcla de diastereoisómeros).

LCMS (Método A): $T_r = 4.44$ min, m/z $[M+H]^+ = 547/549$.

b) Preparación del intermedio 35



10

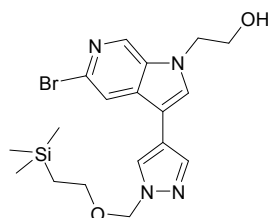
mezcla de diastereoisómeros

15 Una solución del intermedio 34 (0.078 g, 0.14 mmol) y una solución 2.0 M de borohidruro de litio (0.21 mL, 0.43 mmol) en THF (2.6 mL) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y EtOAc (de 1:0 a 1:9 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco (0.058 g, 69%) (mezcla de diastereoisómeros).

LCMS (Método B): $T_r = 3.84$ min, m/z $[M+H]^+ = 505/507$.

Ejemplo A8

20 a) Preparación del intermedio 36



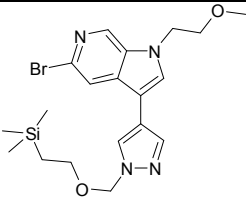
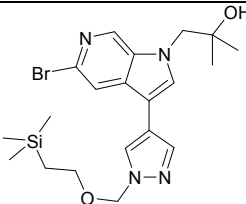
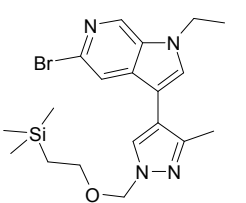
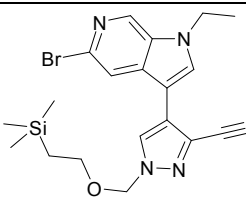
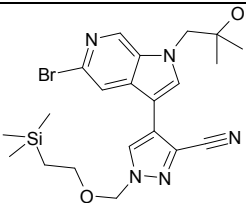
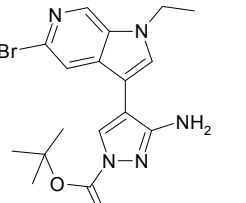
25

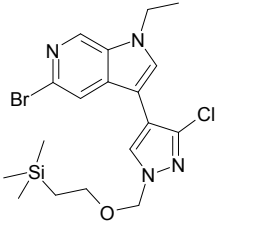
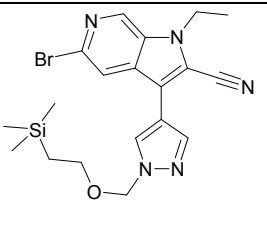
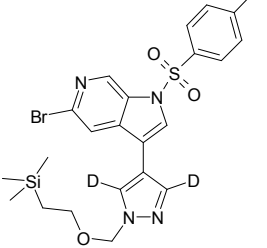
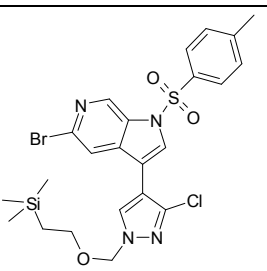
Una suspensión desgasada del intermedio 22 (0.62 g, 1.70 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazol (0.83 g, 2.55 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0.14 g, 0.17 mmol) y carbonato de potasio (0.47 g, 3.40 mmol) en DMF (7.0 mL) y agua (1.8 mL) se calentó a 50 °C durante 5.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (de 1:1 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado (0.48 g, 64%).

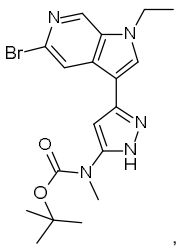
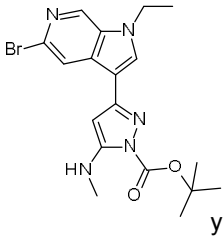
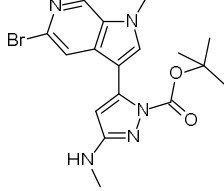
LCMS (Método C): $T_r = 3.53$ min, m/z $[M+H]^+ = 437/439$.

Los intermedios 37-42 y 84-88 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 36 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 10).

Tabla 10:

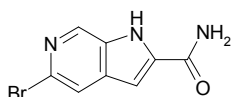
Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
37		a) Intermedio 23 b) 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaboro-lan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1 <i>H</i> -pirazol	$T_r = 3.97$ min, m/z $[M+H]^+ = 451/453$ (Método C)
38		a) Intermedio 25 b) 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaboro-lan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1 <i>H</i> -pirazol	$T_r = 3.80$ min, m/z $[M+H]^+ = 465/467$ (Método C)
39		a) Intermedio 24 b) Intermedio 1	Mezcla de dos regioisóme-ros: $T_r = 4.53$ y 4.61 min, m/z $[M-SiMe_3+OH+H]^+ = 376/378$ (Método D)
40		a) Intermedio 24 b) Intermedio 4	Mezcla de dos regioisóme-ros: $R_t = 4.26$ min, m/z $[M+H]^+ = 446/448$ (Método D)
41		a) Intermedio 25 b) Intermedio 4	Mezcla de dos regioisóme-ros: $R_t = 4.13$ min, m/z $[M+H]^+ = 490/492$ (Método C)
42		a) Intermedio 24 b) Intermedio 5	Regioquími-ca del grupo Boc no determina-da: $R_t = 3.11$ min, m/z $[M+H]^+ = 406/408$ (Método D)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
84		a) Intermedio 24 b) Intermedio 80	Mezcla de regioisómeros: $T_r = 4.53$ min, $m/z [M+H]^+ = 455/457$ (Método C)
85		a) Intermedio 93 b) Intermedio 77	$T_r = 4.35$ min, $m/z [M+H]^+ = 446/448$ (Método D)
86		a) Intermedio 7 b) Intermedio 81	$T_r = 4.64$ min, $m/z [M+H]^+ = 549/551$ (Método D)
87		a) Intermedio 7 b) Intermedio 80 (El intermedio 80 se separó en regioisómeros únicos antes de utilizar un regioisómero único como material de partida para el Intermedio 87)	Se asumió la regioquímica del grupo SEM; $T_r = 4.96$ min, $m/z [M+H]^+ = 581/583$ (Método C)
88	mezcla de 2 estructuras del siguiente grupo:	a) Intermedio 24 b) Intermedio 97	$T_r = 2.95$ min, $m/z [M+H]^+ = 420/422$ (Método C)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
	   (l a composición exacta de la mezcla no se determinó)		

Ejemplo A12

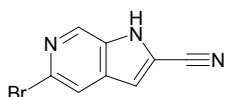
a) Preparación del intermedio 89



- 5 Una mezcla agitada de ácido 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (0.66 g, 2.73 mmol), HATU (1.14 g, 3.00 mmol) y DMF (30 mL) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con 4-metilmorfolina (0.48 mL, 4.37 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió una solución 2.0 M de amoníaco en MeOH (11 mL, 21.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó con MeOH para proporcionar el producto deseado como un sólido de color tostado (0.07 g, 11%). El filtrado se
- 10 concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una columna SCX-2 SPE ISOLUTE[®], eluyendo con una mezcla de MeOH y una solución de amoníaco 2.0 M en MeOH (de 1:0 a 0:1 en volumen). Una purificación adicional con DCM proporcionó el producto deseado como un sólido de color tostado (0.39 g, 60%).

LCMS (Método C): $T_r = 2.11$ min, m/z $[M+H]^+ = 240/242$.

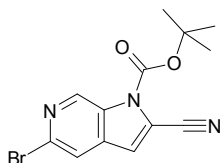
b) Preparación del intermedio 90



- 15 Una mezcla agitada del intermedio 89 (0.36 g, 1.50 mmol) y oxícloruro de fósforo (4.1 mL, 43.6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 106 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de una solución de hidróxido amónico acuoso al 30% y hielo. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se repartió entre salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al
- 20 vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.19 g, 57%).

LCMS (Método C): $T_r = 2.83$ min, $m/z [M+H]^+ = 222/224$.

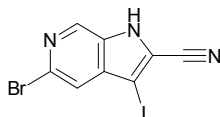
c) Preparación del intermedio 91



5 Una suspensión agitada del intermedio 90 (0.19 g, 0.86 mmol) en DCM (4.0 mL) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (0.0063 g, 0.05 mmol), trietilamina (0.24 mL, 1.7 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.22 g, 1.03 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (de 0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0.21 g, 76%).

10 LCMS (Método C): $T_r = 3.90$ min, $m/z [M+H- (tert\text{-butilo})]^+ = 266/268$.

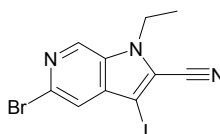
d) Preparación del intermedio 92



15 Una solución agitada del intermedio 91 (0.13 g, 0.41 mmol) en DCM (2.2 mL) a temperatura ambiente se trató con hidróxido de potasio en polvo (0.09 g, 1.46 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de yodo (0.18 g, 0.57 mmol) en DMF (1.2 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0.15 g, 98%).

LCMS (Método C): $T_r = 3.37$ min, $m/z [M+H]^+ = 348/350$.

e) Preparación del intermedio 93



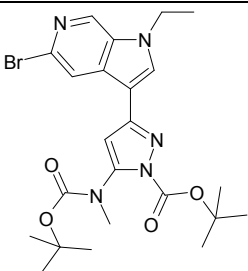
20 Una solución agitada del intermedio 92 (0.15 g, 0.42 mmol) en DMF anhidra (3.3 mL) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató en porciones con hidruro de sodio (0.04 g, 0.9 mmol, 60% en aceite mineral). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota yodoetano (0.07 mL, 0.87 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con agua y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (de 0:1 a 1:4 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0.12 g, 74%).

25 LCMS (Método C): $T_r = 3.83$ min, $m/z [M+H]^+ = 376/378$.

30 Los intermedios 94 y 95 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 91 utilizando el material de partida apropiado (Tabla 11).

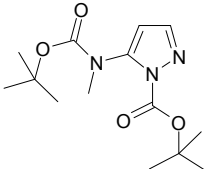
Tabla 11:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
94		1 <i>H</i> -Pirazol-3-ilamina	Mezcla de regioisómeros

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
95		Intermedio 88	Mezcla de regioisómeros $T_r = 4.06 \text{ min,}$ $m/z \text{ } [M+H]^+ = 520/522$ (Método C)

El intermedio 96 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 93 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 12).

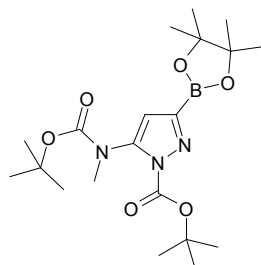
Tabla 12:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida
96	 Se asumió la regioquímica del grupo Boc;	a) Intermedio 94 (El intermedio 94 se separó en regioisómeros únicos antes de utilizar un regioisómero único como material de partida para el Intermedio 96) b) Yodometano

5

Ejemplo A13

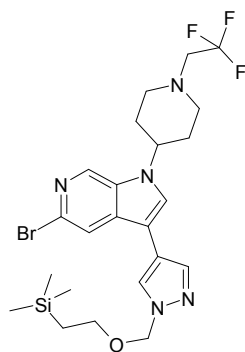
a) Preparación del intermedio 97



10 Una mezcla desgasada del intermedio 96 (0.48 g, 1.63 mmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (0.044 g, 3.26 mmol) y ciclohexano (4.8 mL) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató secuencialmente con di- μ -metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (0.054 g, 0.08 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.47 mL, 3.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón claro (0.69 g, 100%, mezcla de dos regioisómeros).

15 Ejemplo A14

a) Preparación del intermedio 98



5 Una mezcla agitada del intermedio 27 (0.09 g, 0.180 mmol), DIPEA (0.06 mL, 0.36 mmol) y DMF (1.9 mL) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con el éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido trifluorometanosulfónico (0.08 g, 0.36 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla resultante se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y DCM (de 0:1 a 1:4 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro.

LCMS (Método D): T_r = 4.27 min, m/z [M+H]⁺ = 558/560.

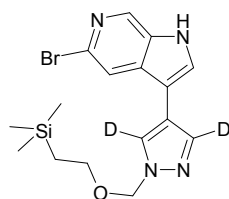
10 Los intermedios 99 y 100 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 98 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 13).

Tabla 13:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
99		a) Intermedio 27 b) 1-Fluoro-2-yodoetano	T _r = 2.65 min, m/z [M+H] ⁺ = 522 (Método D)
100	 Enantiómero S	a) Intermedio 82 b) 1,1,1-Trifluoro-3-yodopropano	T _r = 2.69 min, m/z [M+H] ⁺ = 488/490 (Método B)

Ejemplo A15

a) Preparación del intermedio 101

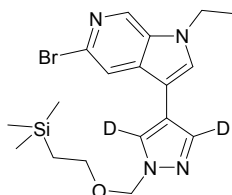


15 Una suspensión del intermedio 86 (0.41 g, 0.75 mmol) y Cs₂CO₃ (0.73 g, 2.22 mmol) en una mezcla de MeOH (6.0 mL) y THF (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La

purificación del residuo con DCM proporcionó el producto deseado como un sólido blancuzco (0.10 g, 34%). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (de 0:1 a 1:0 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco (0.12 g, 39%).

5 LCMS (Método B): $T_r = 3.48$ min, m/z $[M+H]^+ = 395/397$.

b) Preparación del intermedio 102

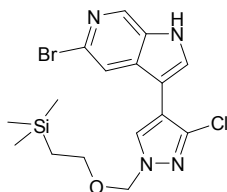


10 Una mezcla agitada del intermedio 101 (0.12 g, 0.29 mmol), yodoetano (0.025 mL, 0.32 mmol), Cs_2CO_3 (0.19 g, 0.58 mmol) y DMF (2.0 mL) se calentó por irradiación con microondas a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y DCM (de 0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo pálido (0.15 g, 66%).

LCMS (Método B): $T_r = 4.04$ min, m/z $[M+H]^+ = 423/425$.

15 Ejemplo A16

a) Preparación del intermedio 103

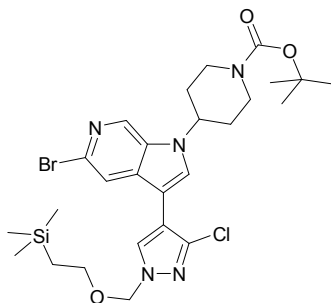


Se asumió la regioquímica del grupo SEM

20 Una mezcla agitada del intermedio 87 (1.4 g, 2.41 mmol) en MeOH (12 mL) y THF (12 mL) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 5.5 mL, 24.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.89 g, 86%; se asumió la regioquímica del grupo SEM).

LCMS (Método A): $T_r = 3.95$ min, m/z $[M+H]^+ = 427/429$.

25 b) Preparación del intermedio 104



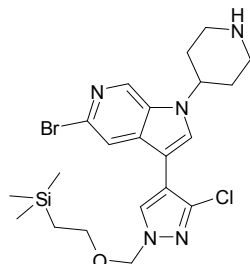
Se asumió la regioquímica del grupo SEM

30 Una mezcla agitada del intermedio 103 (0.40 g, 0.94 mmol), Cs_2CO_3 (1.37 g, 4.21 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (0.78 g, 2.81 mmol) y DMF (16.5 mL) se calentó a 90 °C durante 21 horas. Se añadió una segunda alícuota de Cs_2CO_3 (0.46 g, 1.40 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (0.26 g, 94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas.

La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y EtOAc (de 1:0 a 4:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo pálido (0.20 g, 35%; se asumió la regioquímica del grupo SEM).

- 5 LCMS (Método A): $T_r = 4.80$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 610/612$.

c) Preparación del intermedio 105

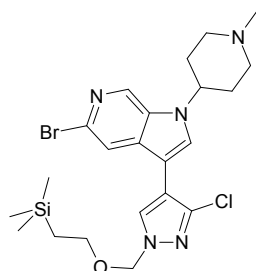


Se asumió la regioquímica del grupo SEM

- 10 Una solución agitada del intermedio 104 (0.20 g, 0.33 mmol) en DCM (7.4 mL) a temperatura ambiente se trató con TFA (0.25 mL, 3.32 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 27 horas. La mezcla se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido de color crema (0.14 g, 81%; se asumió la regioquímica del grupo SEM).

LCMS (Método D): $T_r = 2.79$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510/512$.

- 15 d) Preparación del intermedio 106



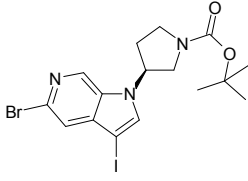
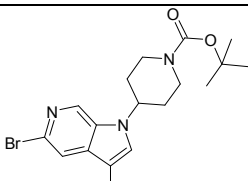
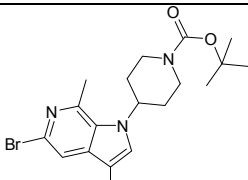
Se asumió la regioquímica del grupo SEM

- 20 Una mezcla agitada del intermedio 105 (0.14 g, 0.27 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0.08 mL, 1.08 mmol) y acetato de sodio (0.02 g, 0.27 mmol), MeOH (6.2 mL) y DCE (3.6 mL) a 0 °C se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.23 g, 1.08 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (de 1:0 a 9:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido de color crema (0.07 g, 53%; se asumió la regioquímica del grupo SEM).

- 25 LCMS (Método A): $T_r = 2.73$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524/526$.

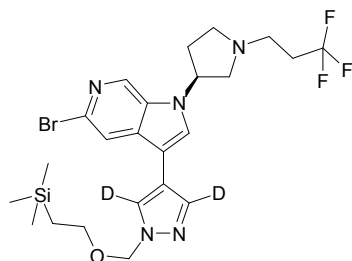
Los intermedios 107, 108 y 125 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 104 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 14).

Tabla 14:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
107	 Enantiómero S	a) Intermedio 6 b) Éster <i>tert</i> -butilico del ácido (<i>R</i>)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico	$T_r = 4.08 \text{ min,}$ $m/z \quad [M+H]^+ = 492/494 \text{ (Método B)}$
108	 Enantiómero S	a) Intermedio 6 b) Éster <i>tert</i> -butilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico	$T_r = 4.26 \text{ min,}$ $m/z \quad [M+H]^+ = 506/508 \text{ (Método B)}$
125	 Enantiómero S	a) Intermedio 122 b) Éster <i>tert</i> -butilico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico	$T_r = 4.34 \text{ min,}$ $m/z \quad [M+H]^+ = 520/522 \text{ (Método B)}$

Ejemplo A17

a) Preparación del intermedio 109



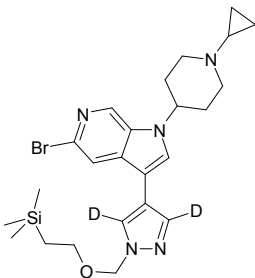
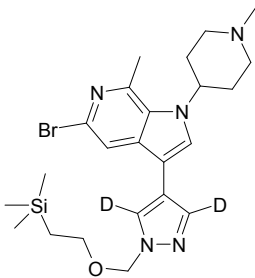
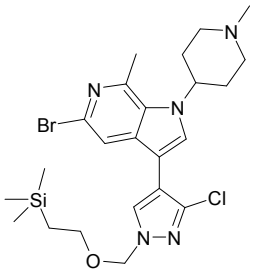
Enantiómero S

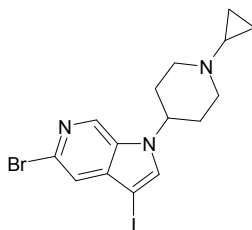
Una suspensión desgasada del intermedio 100 (0.23 g, 0.48 mmol), intermedio 81 (0.16 g, 0.48 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0.04 g, 0.05 mmol) y Cs_2CO_3 (0.47 g, 1.43 mmol) en 1,4-dioxano (4.0 mL) y agua (1.0 mL) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y una solución 2.0 M de amoníaco en MeOH (de 1:0 a 9:1 en volumen). Una purificación adicional por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (de 1:0 a 19:1 en volumen), proporcionó el producto deseado como una goma amarilla (0.14 g, 51%).

LCMS (Método C): $T_r = 3.08 \text{ min, } m/z \quad [M+H]^+ = 560/562$.

Los intermedios 110, 126 y 127 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 109 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 15).

Tabla 15:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
110		a) Intermedio 111 b) Intermedio 81	$T_r = 2.54 \text{ min}$, $m/z \quad [M+H]^+ = 518/520 \text{ (Método B)}$
126		a) Intermedio 124 b) Intermedio 81	$T_r = 2.51 \text{ min}$, $m/z \quad [M+H]^+ = 506/508 \text{ (Método B)}$
127		a) Intermedio 124 b) Intermedio 80	$T_r = 2.65 \text{ min}$, $m/z \quad [M+H]^+ = 538/540/542 \text{ (Método B)}$

Ejemplo A18a) Preparación del intermedio 111

5

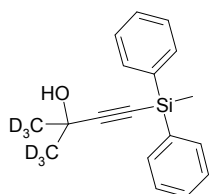
Una solución agitada del intermedio 83 (0.32 g, 0.79 mmol) en una mezcla de MeOH (7.2 mL) y ácido acético (3.6 mL) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0.48 mL, 2.75 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla se trató con cianoborohidruro de sodio (0.30 mL, 4.77 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 7.0 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se repartió entre una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de una solución 2.0 M de amoníaco en MeOH y DCM (de 0:1 a 1:9 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo pálido (0.29 g, 83%).

10

LCMS (Método B): $T_r = 2.44 \text{ min}$, $m/z \quad [M+H]^+ = 446/448$.

15

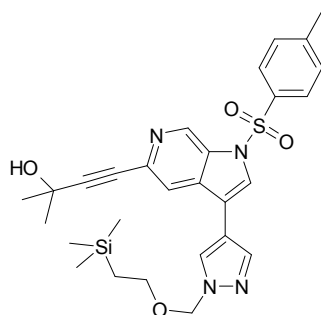
Ejemplo A19a) Preparación del intermedio 112



Una solución agitada de metildifenilsililacetileno (2.0 mL, 9.08 mmol) en THF anhidro (40 mL) en una atmósfera de argón a -78 °C se trató con una solución 1.6 M de *n*-butillitio en hexanos (6.25 mL, 10.0 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con acetona-*d*₆ (0.79 mL, 10.91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. La mezcla se desactivó añadiendo agua y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (de 0:1 a 3:7 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (2.51 g, 96%).

Ejemplo A9

a) Preparación del intermedio 43



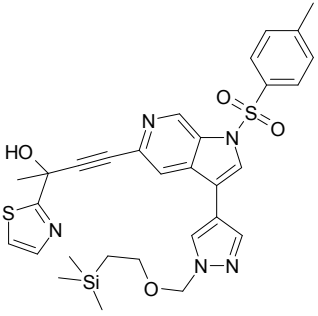
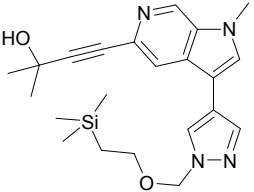
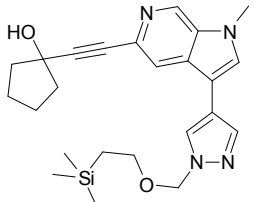
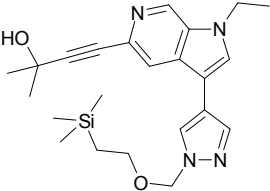
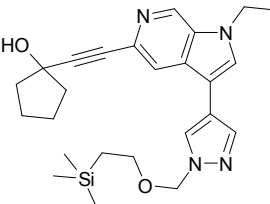
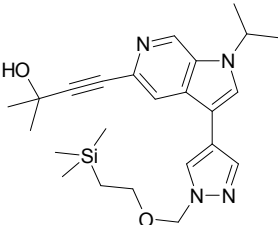
Una suspensión desgasada del intermedio 8 (0.33 g, 0.60 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol (0.07 mL, 0.72 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (0.14 g, 0.12 mmol), yoduro de cobre (I) (0.011 g, 0.06 mmol) y trietilamina (0.60 mL, 4.22 mmol) en MeCN (12 mL) se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (de 1:0 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado (0.17 g, 52%).

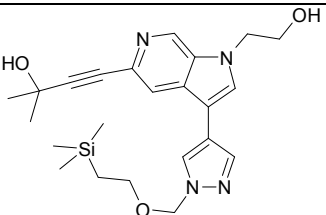
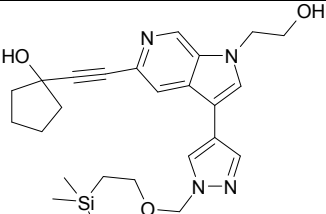
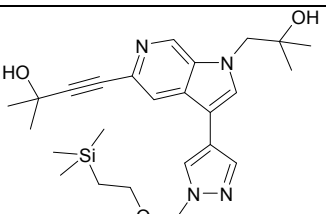
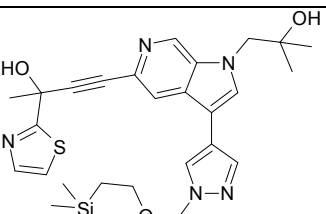
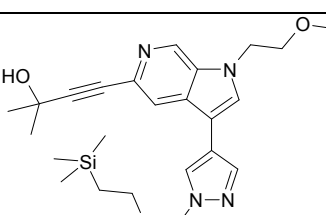
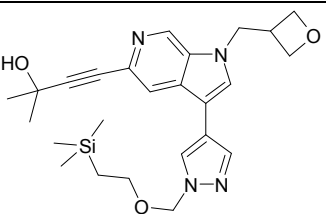
LCMS (Método C): $T_r = 4.22$ min, m/z $[M+H]^+ = 551$.

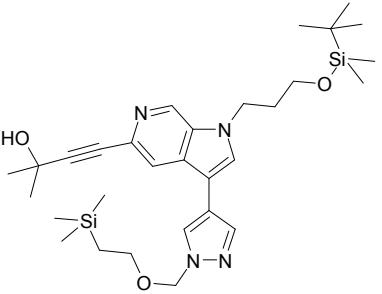
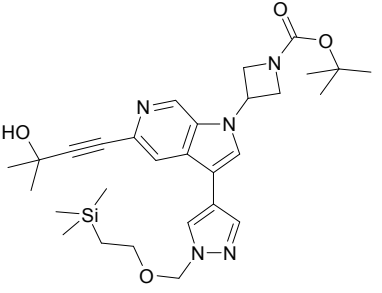
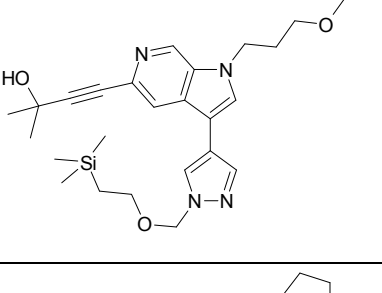
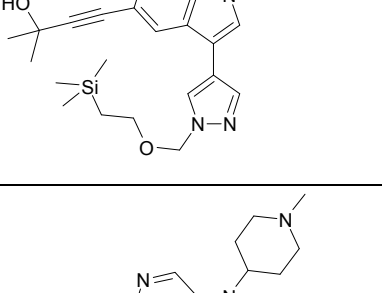
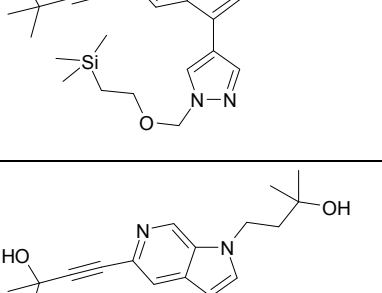
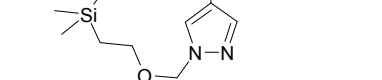
Los intermedios 44-75 y 113-119 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 43 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 16).

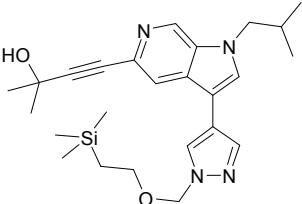
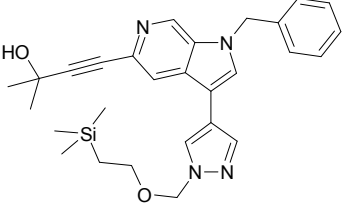
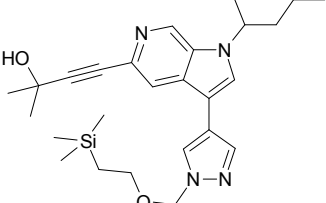
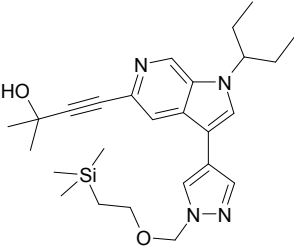
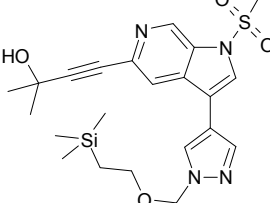
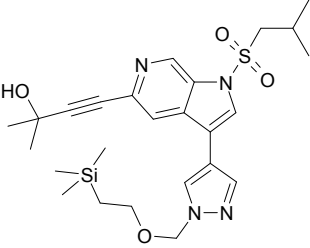
Tabla 16:

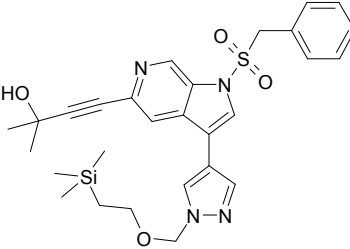
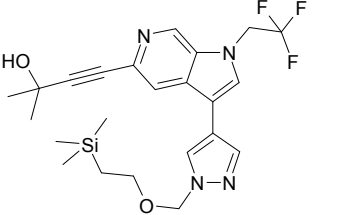
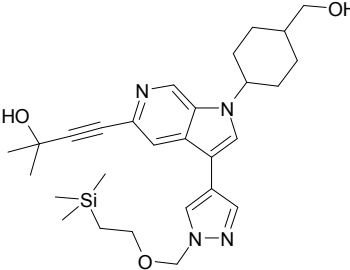
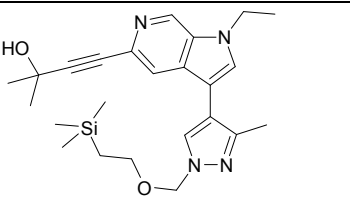
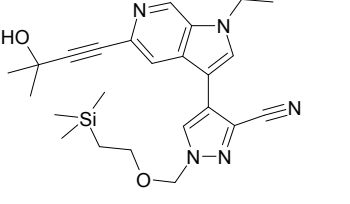
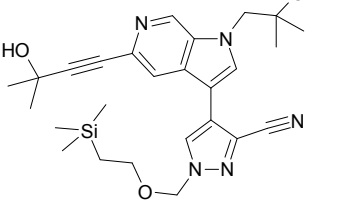
Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
44		a) Intermedio 9 b) 1-Etililciclo-pentanol	$T_r = 2.69$ min, m/z $[M+H]^+ = 423$ (Método C)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
45		a) Intermedio 8 b) 2-Tiazol-2-ilbut-3-in-2-ol	$T_r = 4.16$ min, m/z $[M+H]^+ = 620$ (Método B)
46		a) Intermedio 10 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.48$ min, m/z $[M+H]^+ = 411$ (Método D)
47		a) Intermedio 10 b) 1-Etinilciclo-pentanol	$T_r = 2.62$ min, m/z $[M+H]^+ = 437$ (Método D)
48		a) Intermedio 11 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.55$ min, m/z $[M+H]^+ = 425$ (Método D)
49		a) Intermedio 11 b) 1-Etinilciclo-pentanol	$T_r = 2.71$ min, m/z $[M+H]^+ = 451$ (Método D)
50		a) Intermedio 12 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.65$ min, m/z $[M+H]^+ = 439$ (Método D)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
51		a) Intermedio 36 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.51$ min, m/z $[M+H]^+ = 441$ (Método C)
52		a) Intermedio 36 b) 1-Etinilciclo-pentanol	$T_r = 2.66$ min, m/z $[M+H]^+ = 467$ (Método C)
53		a) Intermedio 38 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.64$ min, m/z $[M+H]^+ = 469$ (Método B)
54		a) Intermedio 38 b) 2-Tiazol-2-ilbut-3-in-2-ol	$T_r = 2.73$ min, m/z $[M+H]^+ = 538$ (Método C)
55		a) Intermedio 37 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.69$ min, m/z $[M+H]^+ = 455$ (Método C)
56		a) Intermedio 29 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.51$ min, m/z $[M+H]^+ = 467$ (Método D)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
57		a) Intermedio 13 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.56 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 569$ (Método D)
58		a) Intermedio 14 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.05 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 552$ (Método D)
59		a) Intermedio 15 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.61 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 469$ (Método D)
60		a) Intermedio 16 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.57 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 481$ (Método D)
61		a) Intermedio 28 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.08 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 494$ (Método D)
62		a) Intermedio 17 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.72 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 483$ (Método A)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
63		a) Intermedio 18 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.97$ min, m/z $[M+H]^+ = 453$ (Método A)
64		a) Intermedio 19 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.96$ min, m/z $[M+H]^+ = 487$ (Método D)
65		a) Intermedio 20 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.00$ min, m/z $[M+H]^+ = 467$ (Método A)
66		a) Intermedio 21 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 4.52$ min, m/z $[M+H]^+ = 463/465$ (Método A)
67		a) Intermedio 31 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.58$ min, m/z $[M+H]^+ = 475$ (Método A)
68		a) Intermedio 32 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.88$ min, m/z $[M+H]^+ = 517$ (Método D)

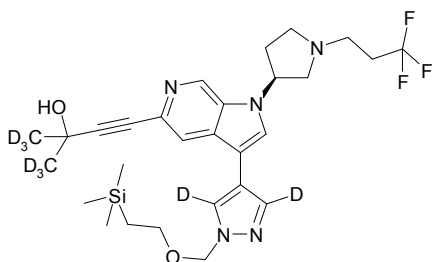
Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
69		a) Intermedio 33 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.91$ min, m/z $[M+H]^+ = 551$ (Método A)
70		a) Intermedio 30 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.08$ min, m/z $[M+H]^+ = 479$ (Método A)
71	 mezcla de diastereoisómeros	a) Intermedio 35 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.85$ min, m/z $[M+H]^+ = 509$ (Método B)
72		a) Intermedio 39 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mezcla de regioisómeros: $T_r = 2.63$ min, m/z $[M+H]^+ = 439$ (Método D)
73		a) Intermedio 40 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mezcla de regioisómeros: $T_r = 3.04$ min, m/z $[M+H]^+ = 450$ (Método D)
74		a) Intermedio 41 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mezcla de regioisómeros: $T_r = 2.95$ min, m/z $[M+H]^+ = 494$ (Método A)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
75		a) Intermedio 42 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Regioquími-ca del grupo Boc no determina-da: $T_r = 2.13$ min, m/z $[M+H]^+ = 410$ (Método D)
113		a) Intermedio 98 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.99$ min, m/z $[M+H]^+ = 562$ (Método D)
114		a) Intermedio 99 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.22/2.31$ min, m/z $[M+H]^+ = 526$ (Método D)
115		a) Intermedio 95 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mezcla de regioisóme-ros: $T_r = 2.72$ min, m/z $[M+H]^+ = 524$ (Método C)
116		a) Intermedio 84 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mezcla de regioisóme-ros: $T_r = 3.03$ min, m/z $[M+H]^+ = 459/461$ (Método A)
117		a) Intermedio 85 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 3.83$ min, m/z $[M+H]^+ = 450$ (Método C)
118		a) Intermedio 102 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_r = 2.69$ min, m/z $[M+H]^+ = 427$ (Método B)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
119		a) Intermedio 106 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Se asumió la regioquímica del grupo SEM; $T_r = 2.46$ min, m/z $[M+H]^+ = 528/530$ (Método A)

Ejemplo A20

a) Preparación del intermedio 120



5 Enantiómero S

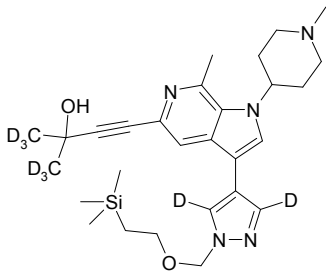
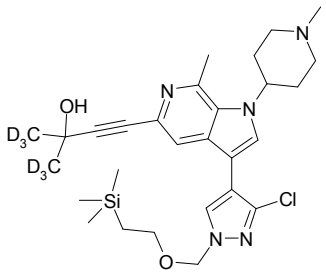
Una mezcla desgasada del intermedio 109 (0.14 g, 0.24 mmol), intermedio 112 (0.10 g, 0.36 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.06 g, 0.05 mmol), yoduro de cobre (4.6 mg, 0.02 mmol), trietilamina (0.24 mL, 1.71 mmol) y MeCN (4.0 mL) se trató con una solución 1.0 M de TBAF en THF (0.24 mL, 0.24 mmol) y la mezcla resultante se calentó mediante irradiación con microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (de 0:1 a 2:23 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (0.05 g, 37%).

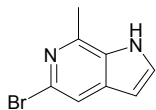
LCMS (Método B): $T_r = 2.55$ min, m/z $[M+H]^+ = 570$.

Los intermedios 121, 128 y 129 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del intermedio 120 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 17).

Tabla 17:

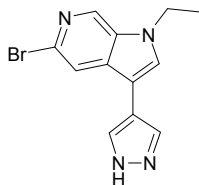
Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
121		a) Intermedio 110 b) Intermedio 112	$T_r = 2.36$ min, m/z $[M+H]^+ = 528$ (Método A)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
128		a) Intermedio 126 b) Intermedio 112	$T_r = 2.32 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 516$ (Método C)
129		a) Intermedio 127 b) Intermedio 112	$T_r = 2.27 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 549/551$ (Método B)

Ejemplo A21a) Preparación del intermedio 130

- 5 Una solución agitada de 6-bromo-2-metil-3-nitropiridina (5.24 g, 24.1 mmol) en THF anhidro (200 mL) en una atmósfera de argón a -78°C se trató con una solución 1.0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (3.46 mL, 3.46 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -40°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (11.5 mL) y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (de 0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite naranja (2.94 g, 57%).
- 10

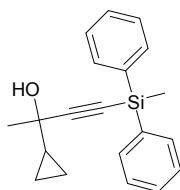
LCMS (Método B): $T_r = 1.83 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 211/213$.

Ejemplo A22a) Preparación del intermedio 131

- 15 Una mezcla del intermedio 11 (0.10 g, 0.25 mmol), una solución 1.0 M de TBAF en THF (5.0 mL, 5 mmol) y 1,2-etilendiamina (0.10 mL, 1.48 mmol) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (de 1:0 a 9:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0.085 g, 95%).
- 20

LCMS (Método B): $T_r = 2.47 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 291/293$.

Ejemplo A23a) Preparación del intermedio 133



(enantiomero *R* o *S*)

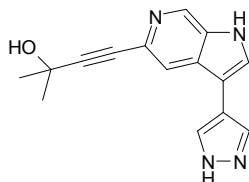
- Una solución agitada de metildifenilsililacetileno (80.0 g, 359.8 mmol) en THF anhidro (1200 mL) en una atmósfera de argón a -78 °C se trató con *n*-butillitio (23.5 g, 367 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con 1-ciclopropiletanona (36.3 g, 432 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. La mezcla se desactivó añadiendo agua y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por SFC quiral preparativa en las siguientes condiciones: columna, ChiralPak IC, 300 x 50 mm, 10 µm; fase móvil, CO₂ (90%) y una mezcla de heptano e isopropanol (1:1 en volumen) (10%); caudal 200 mL/min, contrapresión 100 bar; detector, UV 220 nm; temperatura de la columna 38 °C. El enantiómero que eluyó en primer lugar se aisló como un sólido blancuzco (20.2 g, 47.5%). El enantiómero que eluyó en segundo lugar (intermedio 133; enantiómero *R* o *S*) se aisló como un sólido blancuzco (20.2 g, 47.5%).

Preparación de los compuestos

- Los valores del grado de acidez (p. ej., ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos tal como se proporcionan en la presente son aquellos obtenidos experimentalmente y pueden variar utilizando diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido fórmico o ácido acético se muestra en la presente según se determinó integrando el ¹H RMN y se muestra junto con los resultados del ¹H RMN. Los compuestos con un grado de acidez de menos de 0.5 equivalentes se pueden considerar como bases libres.

Ejemplo B1

20 a) Preparación del compuesto 1



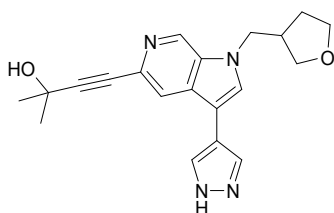
- Una mezcla del intermedio 43 (0.17 g, 0.31 mmol), una solución 1.0 M de TBAF en THF (3.1 mL, 3.12 mmol) y 1,2-etilendiamina (0.10 mL, 1.56 mmol) en THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (de 1:0 a 9:1 en volumen), y a continuación se purificó con DCM para proporcionar el producto deseado (0.036 g, 43%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 1.46 (s, 6H).

- LCMS (Método E): *T_r* = 1.93 min, *m/z* [M+H]⁺ = 267.

Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 2



- Una solución agitada del intermedio 60 (0.13 g, 0.26 mmol) en DCM (4.0 mL) a temperatura ambiente se trató con TFA (0.80 g, 10.5 mmol). Después de 3 horas, se añadió una segunda porción de TFA (0.2 mL) y la mezcla

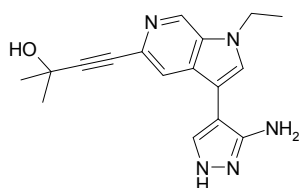
resultante se agitó durante 3 horas más. La mezcla se diluyó con DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre un cartucho flash-NH₂, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (4:1 en volumen). El filtrado se concentró al vacío y se purificó con MeCN para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (0.064 g, 67%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 3.0, 7.6 Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.42 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 2.13 min, *m/z* [M+H]⁺ = 351.

Ejemplo B3

a) Preparación del compuesto 3



Una suspensión del intermedio 75 (0.062 g, 0.15 mmol) en MeCN (4.0 mL) se calentó mediante irradiación con microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante una columna SCX-2 SPE de ISOLUTE®, lavando con MeOH y a continuación con amoníaco 2.0 M en MeOH. Una purificación adicional por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (de 1:0 a 9:1 en volumen), proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.012 g, 26%).

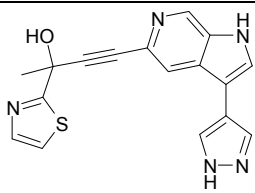
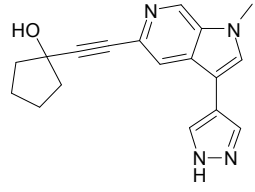
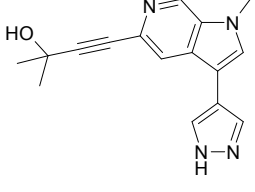
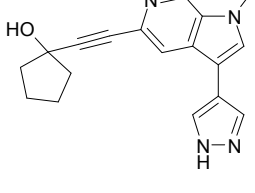
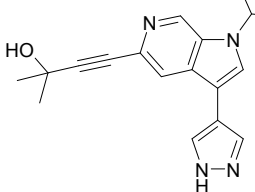
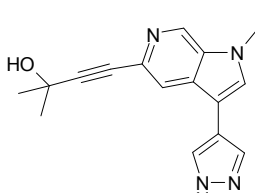
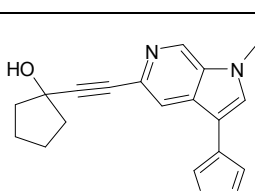
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.31 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

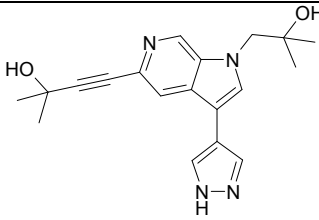
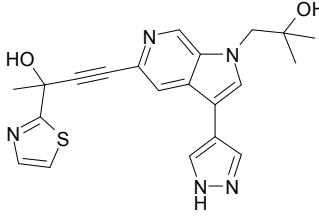
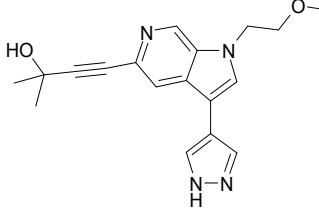
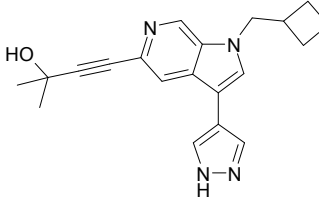
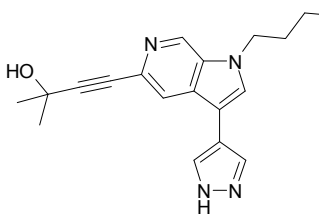
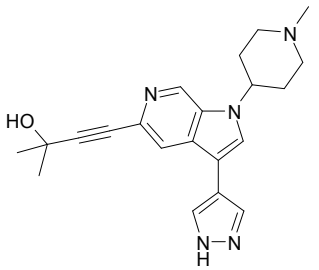
LCMS (Método E): *T_r* = 1.84 min, *m/z* [M+H]⁺ = 310.

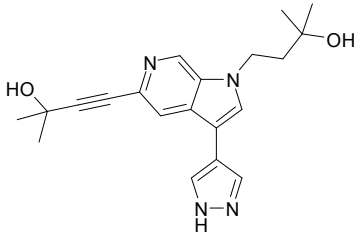
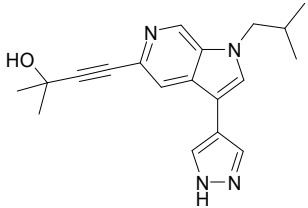
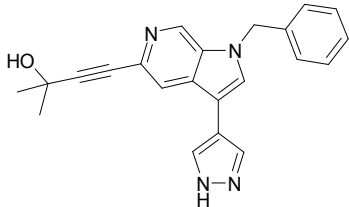
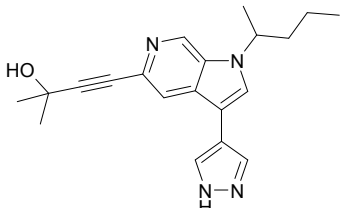
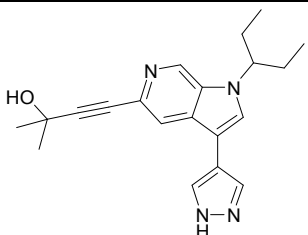
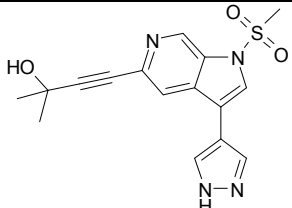
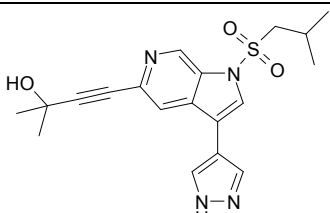
Los compuestos 4-33 y 35-45 se prepararon de acuerdo con el protocolo de reacción del Ejemplo B1 o B2 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 18).

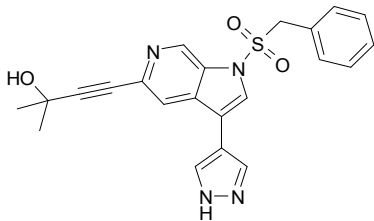
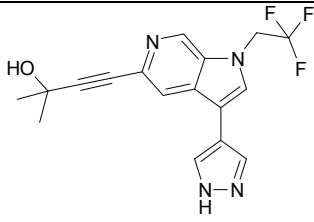
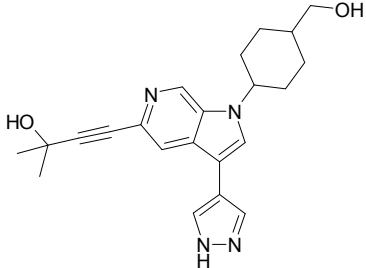
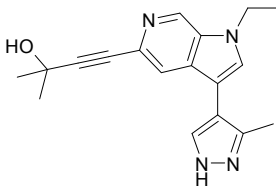
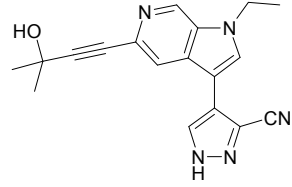
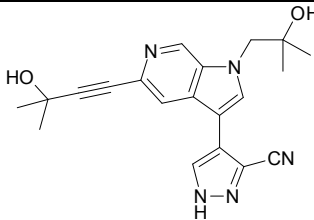
Tabla 18:

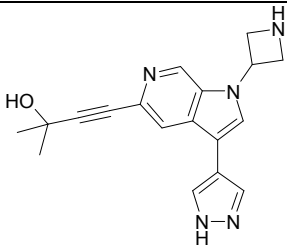
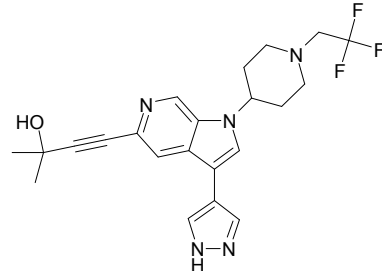
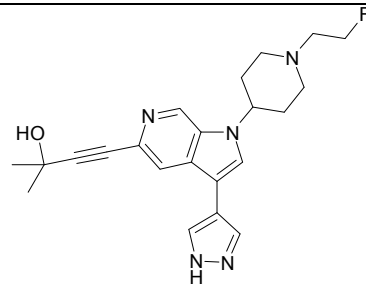
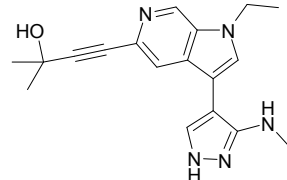
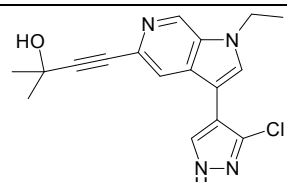
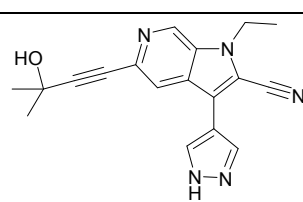
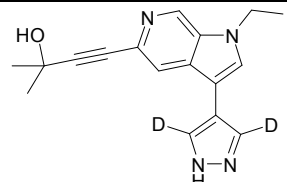
Compuesto	Estructura	Método	Material de partida
4		B1	Intermedio 46
5		B1	Intermedio 57
6		B1	Intermedio 44

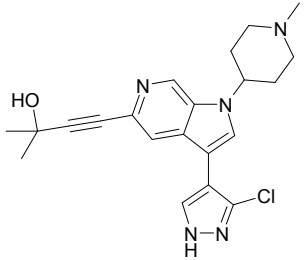
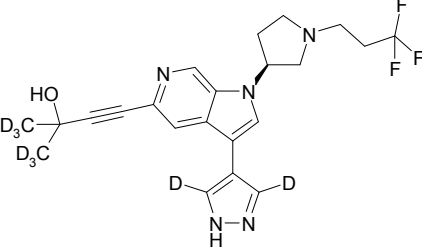
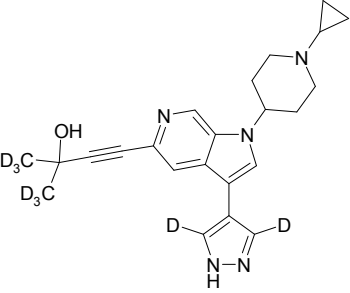
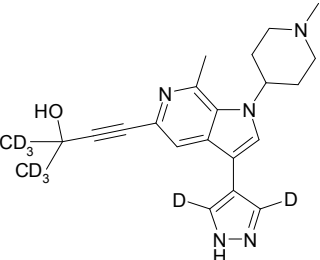
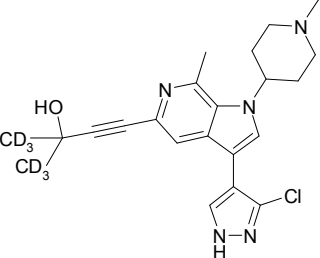
Compuesto	Estructura	Método	Material de partida
7		B1	Intermedio 45
8		B1	Intermedio 47
9		B1	Intermedio 48
10		B1	Intermedio 49
11		B1	Intermedio 50
12		B1	Intermedio 51
13		B1	Intermedio 52

Compuesto	Estructura	Método	Material de partida
14		B1	Intermedio 53
15		B1	Intermedio 54
16		B1	Intermedio 55
17		B1	Intermedio 56
18		B1	Intermedio 59
19		B2	Intermedio 61

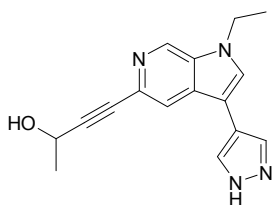
Compuesto	Estructura	Método	Material de partida
20		B2	Intermedio 62
21		B2	Intermedio 63
22		B2	Intermedio 64
23		B2	Intermedio 65
24		B2	Intermedio 66
25		B2	Intermedio 67
26		B2	Intermedio 68

Compuesto	Estructura	Método	Material de partida
27		B2	Intermedio 69
28		B2	Intermedio 70
29	 (mezcla de diastereómeros A/B 3/7)	B2	Intermedio 71
30		B1	Intermedio 72
31		B1	Intermedio 73
32		B1	Intermedio 74

Compuesto	Estructura	Método	Material de partida
33		B2	Intermedio 58
35		B2	Intermedio 113
36		B2	Intermedio 114
37		B2	Intermedio 115
38		B2	Intermedio 116
39		B2	Intermedio 117
40		B2	Intermedio 118

Compuesto	Estructura	Método	Material de partida
41		B2	Intermedio 119
42	 enantiómero S	B2	Intermedio 120
43		B2	Intermedio 121
44		B1	Intermedio 128
45		B1	Intermedio 129

Ejemplo B4a) Preparación del compuesto 46



5 Una suspensión desgasada del intermedio 131 (0.085 g, 0.23 mmol), but-3-in-2-ol (0.04 mL, 0.47 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.05 g, 0.04 mmol), yoduro de cobre (I) (0.005 g, 0.03 mmol) y trietilamina (0.10 mL, 0.72 mmol) en MeCN (5.0 mL) se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC sobre una columna C18, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contenía un 0.1% de amoníaco (de 1:9 a 19:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado (0.02 g, 30%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.75 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.65-4.58 (c, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.33 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.45-1.40 (m, 6H).

10 LCMS (Método C): *T_r* = 1.96 min, *m/z* [M+H]⁺ = 281.

El compuesto 48 se preparó de acuerdo con el protocolo de reacción del Ejemplo B4 utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 19).

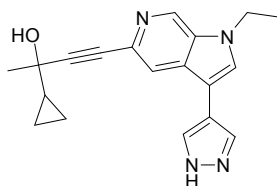
Tabla 19:

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
48		a) Intermedio 131 b) 2-(5-Metilisoxazol-3-il)-but-3-in-2-ol

15

Ejemplo B5

a) Preparación del compuesto 49



(enantiomero *R* o *S*)

20 Una mezcla desgasada del intermedio 131 (0.09 g, 0.31 mmol), intermedio 133 (0.19 g, 0.62 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.07 g, 0.06 mmol), yoduro de cobre (6.0 mg, 0.03 mmol), trietilamina (0.13 mL, 0.93 mmol) y MeCN (5.0 mL) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató con una solución 1.0 M de TBAF en THF (0.45 mL, 0.45 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa

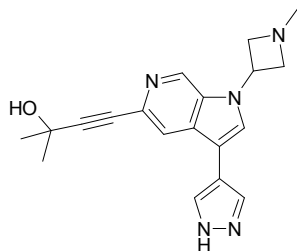
25 en fase inversa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua que contenía un 0.1% de hidróxido de amonio (de 1:9 a 19:1 en volumen a lo largo de 22 min), para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.02 g, 20%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.00 (s, 1H), 9.05-9.05 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 70.3 Hz, 4H), 5.46 (s, 1H), 4.41 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.15 (m, 1H), 0.62-0.48 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 2H).

30 LCMS (Método E): *T_r* = 2.32 min, *m/z* [M+H]⁺ = 321.

Ejemplo C1

Preparación del compuesto 34



Una mezcla agitada del compuesto 33 (0.47 g, 0.14 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0.043 mL, 0.57 mmol), acetato de sodio (0.012 g, 0.14 mmol), MeOH (2.0 mL) y DCE (1.2 mL) a 0 °C se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.12 g, 0.57 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (de 1:0 a 9:1 en volumen). Una purificación adicional por HPLC sobre una columna C18, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contenía un 0.1% de amoníaco (de 1:9 a 3:2 en volumen), proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (0.010 g, 21%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 3.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): T_r = 1.53 min, m/z [M+H]⁺ = 336.

Parte analítica

LCMS

Los experimentos de espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención y las masas iónicas asociadas se realizaron utilizando los siguientes métodos:

Método A: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo ZMD de Waters acoplado a un sistema de LC 1525 de Waters con un detector de haz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 85. Se llevó a cabo LC utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna y un caudal de 2 mL/min. El sistema de disolventes inicial estuvo constituido por un 95% de agua que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente A) y un 5% de acetonitrilo que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0.5 minutos, seguido por un gradiente hasta un 5% del disolvente A y un 95% del disolvente B a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método B: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de cuadrupolo VG Platform II de Waters acoplado a un sistema de LC 1050 de Hewlett Packard con un detector de haz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 85. Se llevó a cabo LC utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna y un caudal de 2 mL/min. El sistema de disolventes inicial estuvo constituido por un 95% de agua que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente A) y un 5% de acetonitrilo que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0.3 minutos, seguido por un gradiente hasta un 5% del disolvente A y un 95% del disolvente B a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método C: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo LC Platform de Waters acoplado a un sistema de LC HP1100 de Hewlett Packard con un detector de haz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 85. Se llevó a cabo LC utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna de Phenomenex y un caudal de 2 mL/min. El sistema de disolventes inicial estuvo constituido por un 95% de agua que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente A) y un 5% de acetonitrilo que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0.5 minutos, seguido por un gradiente hasta un 5% del disolvente A y un 95% del disolvente B a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método D: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo ZQ de Waters acoplado a un sistema de LC HP1100 de Hewlett Packard con una bomba cuaternaria y un detector PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una

detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 65. Se llevó a cabo LC utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna de Phenomenex y un caudal de 2 mL/min. El sistema de disolventes inicial estuvo constituido por un 95% de agua que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente A) y un 5% de acetonitrilo que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0.3 minutos, seguido por un gradiente hasta un 5% del disolvente A y un 95% del disolvente B a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método E: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo Micromass ZQ2000 de Waters acoplado a un sistema de UPLC Acquity de Waters con un detector UV PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se llevó a cabo LC utilizando una columna C18 de 1.7 micrones BEH de Acquity, una columna RP18 de 1.7 micrones BEH Shield de Acquity o una columna de 1.8 micrones HST de Acquity. Cada columna tuvo unas dimensiones de 100 x 2.1 mm y se mantuvo a 40 °C con un caudal de 0.4 mL/minuto. El sistema de disolventes inicial estuvo constituido por un 95% de agua que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente A) y un 5% de acetonitrilo que contenía un 0.1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0.4 minutos, seguido por un gradiente hasta un 5% del disolvente A y un 95% del disolvente B a lo largo de los siguientes 5.2 min. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 0.8 minutos.

Datos de RMN

En la presente, los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Unity Inova de Varian con secuencias de pulso estándar, que operaba a 400 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) a un campo más bajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

Los valores del grado de acidez (p. ej., ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos tal como se proporcionan en la presente son aquellos obtenidos experimentalmente y pueden variar utilizando diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido fórmico o ácido acético se muestra en la presente según se determinó integrando el ^1H RMN. Los compuestos con un grado de acidez de menos de 0.5 equivalentes se pueden considerar como bases libres.

Compuesto 4

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 1.99$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281$.

Compuesto 5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.92 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 1.93$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325$.

Compuesto 6

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 4H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.21$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293$.

Compuesto 7

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.21 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.86 (s, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.08$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336$.

Compuesto 8

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.27$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307$.

Compuesto 9

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H),

7.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.28 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.15$ min, $m/z [M+H]^+ = 295$.

Compuesto 10

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.28 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.73 -1.62 (m, 4H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.42$ min, $m/z [M+H]^+ = 321$.

Compuesto 11

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.29$ min, $m/z [M+H]^+ = 309$.

Compuesto 12

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.45 (s, 6H).

15 LCMS (Método E): $T_r = 1.85$ min, $m/z [M+H]^+ = 311$.

Compuesto 13

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.91 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.71 (c, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 4H).

20 LCMS (Método E): $T_r = 2.18$ min, $m/z [M+H]^+ = 337$.

Compuesto 14

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.07 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.21$ min, $m/z [M+H]^+ = 339$.

25 Compuesto 15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.06 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.26$ min, $m/z [M+H]^+ = 408$.

Compuesto 16 (0.4 equivalentes de ácido fórmico)

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 0.4H), 7.95 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.41 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.12$ min, $m/z [M+H]^+ = 325$.

Compuesto 17

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.62-4.55 (m, 4H), 4.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.05$ min, $m/z [M+H]^+ = 337$.

Compuesto 18

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.20$ min, $m/z [M+H]^+ = 339$.

Compuesto 19

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.85 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17-1.90 (m, 6H), 1.45 (s, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 1.60 min, *m/z* [M+H]⁺ = 364.

5 Compuesto 20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 2.18 min, *m/z* [M+H]⁺ = 353.

Compuesto 21

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 2.51 min, *m/z* [M+H]⁺ = 323.

Compuesto 22

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 1.44 (s, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 2.66 min, *m/z* [M+H]⁺ = 357.

Compuesto 23

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.72 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 2.00-1.79 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.31-1.05 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

20 LCMS (Método E): *T_r* = 2.69 min, *m/z* [M+H]⁺ = 337.

Compuesto 24

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.73 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 2.60 min, *m/z* [M+H]⁺ = 337.

25 Compuesto 25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.12 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 2.75 min, *m/z* [M+H]⁺ = 345.

Compuesto 26

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.05 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 3.54 min, *m/z* [M+H]⁺ = 387.

Compuesto 27

35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.51 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 1.56 (s, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 3.44 min, *m/z* [M+H]⁺ = 421.

Compuesto 28

40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.78 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.19-5.11 (c, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H).

LCMS (Método E): *T_r* = 2.46 min, *m/z* [M+H]⁺ = 349.

Compuesto 29 (mezcla de diastereómeros A/B 3/7)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.74-8.71 (m, $1\text{H}^{\text{A+B}}$), 8.03-7.87 (m, $3\text{H}^{\text{A+B}}$), 7.85-7.84 (m, $1\text{H}^{\text{A+B}}$), 4.58-4.42 (m, $1\text{H}^{\text{A+B}}$), 3.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H^{A}), 3.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H^{B}), 2.19-2.11 (m, 2H^{B}), 2.04-1.75 (m, $5\text{H}^{\text{A}}+3\text{H}^{\text{B}}$), 1.67-1.60 (m, 2H^{A}), 1.58 (s, $6\text{H}^{\text{A+B}}$), 1.37-1.22 (m, 4H^{B}), 0.94-0.80 (m, 2H^{A}).

LCMS (Método E): $T_r = 2.27$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$.

5 Compuesto 30

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.30 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.19$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309$.

Compuesto 31

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.88 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.37 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.40$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320$.

Compuesto 32

15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 14.07 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.30$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364$.

Compuesto 33

LCMS (Método D): $T_r = 1.16$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322$.

Compuesto 35

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.79 (s, 1H), 7.98 (s a, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.71$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432$.

Compuesto 36

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 7.98 (s a, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 3.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.82 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.49 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.29-2.09 (m, 4H), 1.60 (s, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 1.67$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396$.

Compuesto 37

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.36 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 1.92$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324$.

Compuesto 38

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 13.20 (s a, 1H), 8.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.38 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

35 LCMS (Método E): $T_r = 2.44$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329/331$.

Compuesto 39

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 13.34 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.51 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.98$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320$.

40 Compuesto 40

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.34 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.13$ min, $m/z [M+H]^+ = 297$.

Compuesto 41

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.21 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22-1.95 (m, 6H), 1.49 (s, 6H).

5 LCMS (Método E): $T_r = 1.82$ min, $m/z [M+H]^+ = 398/400$.

Compuesto 42

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.91 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.84-2.66 (m, 3H), 2.62-2.40 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 1H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.00$ min, $m/z [M+H]^+ = 440$.

10 Compuesto 43

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 1H), 0.49-0.43 (m, 2H), 0.35-0.29 (m, 2H).

LCMS (Método E): $T_r = 1.69$ min, $m/z [M+H]^+ = 398$.

15 Compuesto 44

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17-1.93 (m, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 1.60$ min, $m/z [M+H]^+ = 386$.

Compuesto 45

20 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16-1.98 (m, 6H).

LCMS (Método E): $T_r = 1.77$ min, $m/z [M+H]^+ = 418/420$.

Compuesto 48

25 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.34 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.2$, 3H).

LCMS (Método E): $T_r = 2.38$ min, $m/z [M+H]^+ = 362$.

Parte farmacológica

Ensayo biológico A

30 **Inhibición de la actividad de la cinasa inductora de NF-kappaB humana recombinante (NIK/MAP3K14)**

El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreitól) 1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, $MgCl_2$ 5 mM y Tween® 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de unión elevada Mesoscale de 384 pocillos que se habían recubierto con la proteína básica de la mielina (MBP, por sus siglas en inglés) y bloqueado con albúmina de suero bovino para evitar la unión proteica no específica. Todos los compuestos estudiados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se realizaron diluciones adicionales en tampón del ensayo. La concentración final de DMSO fue de un 1% (v/v) en los ensayos. Las incubaciones consistieron en el compuesto (1% de DMSO en el control y los pocillos que sirven de blanco), adenosina-5'-trifosfato 25 μ M (ATP) y enzima que sustituía a NIK/MAP3K14 10 nM con tampón en los pocillos que sirven de blanco. Las incubaciones se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y a continuación se lavaron e incubaron secuencialmente con anticuerpos anti-fosfo-MBP de conejo y anticuerpos SulfoTag contra la Ig de conejo antes de determinar mediante una lectura el SulfoTag unido en un Mesoscale Discovery. La señal obtenida en los pocillos que servían de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las CI_{50} ajustando una curva sigmoidea al % de inhibición del control frente al Log_{10} de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico A2

45 **Inhibición de la actividad de autofosforilación de la cinasa inductora de NF-kappaB humana recombinante (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®)**

Se midió la actividad de autofosforilación de NIK/MAP3K14 utilizando el formato AlphaScreen® (αscreen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos estudiados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se realizaron diluciones adicionales en tampón del ensayo. La concentración final de DMSO fue de un 1% (v/v) en los ensayos. El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreitól) 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, MgCl₂ 5 mM y Tween® 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en Alfaplaques de 384 pocillos (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron en el compuesto, adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 microM y NIK/MAP3K14 0.2 nM. Las incubaciones se iniciaron por adición de la enzima NIK/MAP3K14 marcada con GST, se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y se terminaron por adición del tampón de parada que contenía el anticuerpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Se añadieron microesferas con el aceptor proteína A y el donante glutatión antes de la lectura utilizando un lector de placas de múltiples marcas de EnVision® (Perkin Elmer). La señal obtenida en los pocillos que servían de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las CI₅₀ ajustando una curva sigmoidea al % de inhibición del control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico B

Efecto de los compuestos sobre los niveles de P-IKKα en células L363

Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue de un 1% (v/v) en los ensayos celulares. Las células L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con GlutaMax y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron de manera rutinaria con densidades de 0.2x10⁶ células por mL - 1x10⁶ células por mL a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células dos veces por semana dividiéndolas para obtener la densidad menor. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (Nunc 167008) con una densidad de 2x10⁶ por mL de medio en un volumen de 75 µL por pocillo más 25 µL del factor activador de linfocitos B humanos recombinante de 1 µg/mL (BAFF/BLyS/TNFSF13B). Las células sembradas se incubaron a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada durante 24 horas. Se añadieron los fármacos y/o disolventes (20 µL) hasta un volumen final de 120 µL. Después de 2 h de tratamiento se retiraron las placas del incubador y se logró la lisis celular por adición de 30 µL de tampón de lisis 5x seguida por agitación en un agitador de placas a 4 °C durante 10 min. Al final de esta incubación, se centrifugaron las células lisadas a 800 x g durante 20 min a 4 °C y se evaluó el lisado para determinar los niveles de P-IKKα por inmunoensayo de sándwich que se llevó a cabo en placas Mesoscale recubiertas con anticuerpos contra conejo. Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 8 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que contenían MG132 y BAFF pero no el fármaco estudiado) y una incubación que servía de blanco (que contenía MF132 y BAFF y ADS125117 10 µM, una concentración de ensayo que se sabe que proporciona una inhibición completa). El valor de la incubación que servía de blanco se sustrajo de todos los valores del control y las muestras. Para determinar las CI₅₀ se ajustó una curva sigmoidea a la representación del % de inhibición de los niveles de P-IKKα de control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico C

Determinación de la actividad antiproliferativa sobre células LP-1, L-363 y JJN-3

Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue de un 0.3% (v/v) en los ensayos de proliferación celulares. Se evaluó la viabilidad utilizando el kit para el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo (Promega). Las células LP-1, L363 y JJN-3 humanas (DSMZ) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron rutinariamente como células en suspensión a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células con una densidad de siembra de 0.2x10⁶ /mL dos veces por semana. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos negras para cultivo tisular tratadas (Perkin Elmer). Las densidades utilizadas para la colocación en placas estuvo comprendida entre 2000 y 6000 células por pocillo en un volumen total de 75 µL de medio. Después de veinticuatro horas, se añadieron los fármacos y/o disolventes (25 µL) hasta un volumen final de 100 µL. Después de 72 horas de tratamiento, se retiraron las placas del incubador y se permitió que se equilibraran a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min. Se añadieron 100 µL del reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo que se cubrió a continuación (Perkin Elmer Topseal) y se agitó en un agitador de placas durante 10 min. Se midió la luminiscencia en un HST Topcount (Perkin Elmer). Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 9 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que no contenían fármaco) y una incubación que servía de blanco (que contenía células que se habían leído en el momento de la adición del compuesto). El valor del blanco se sustrajo de todos los valores de las muestras y de control. Para cada muestra, el valor medio del crecimiento celular (en unidades relativas de luz) se expresó como un porcentaje del valor medio del crecimiento celular del control.

Los datos de los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla 20 (los valores de la Tabla 20 son valores promediados de todas las medidas en todos los lotes de un compuesto).

Tabla 20:

Compuesto	CI₅₀ (nM) Bioquímica (MSD MBP)	CI₅₀ (nM) según Alpha-screen	CI₅₀ (nM) según el IKKα celular	CE₅₀ (nM) sobre JJN-3	CE₅₀ (nM) sobre L-363	CE₅₀ (nM) sobre LP-1
1	60	53	736	3337	6976	> 30000
2	129	83	829	3949	4342	21344
3	58	28	173	2374	4037	7238
4	28	11	210	1151	1030	4718
5	16	14	71	1204	791	18811
6	19	26	1121	6876	10655	> 30000
7	9	9	882	> 30000	5393	> 30000
8	21	7	406	3329	5856	9540
9	9	n.c.	89	526	553	3057
10	9	23	113	1214	3181	5073
11	6	21	20	258	283	916
12	47	22	185	1503	2449	8501
13	14	17	242	23780	11032	> 30000
14	18	108	132	1400	1329	12074
15	10	43	47	3846	> 30000	> 30000
16	92	99	523	4053	3143	20353
17	88	69	418	5859	11922	> 30000
18	45	41	167	1867	2538	6822
19	65	98	602	704	570	11636
20	29	30	187	2652	2260	> 30000
21	55	25	119	629	427	1118
22	224	232	1767	6075	5531	5227
23	57	43	302	848	625	1082
24	48	65	191	744	519	647
25	14	55	460	1898	2265	4981

Compuesto	Cl ₅₀ (nM) Bioquímica (MSD MBP)	Cl ₅₀ (nM) según Alpha-screen	Cl ₅₀ (nM) según el IKKα celular	CE ₅₀ (nM) sobre JJN-3	CE ₅₀ (nM) sobre L-363	CE ₅₀ (nM) sobre LP-1
26	n.c.	141	n.c.	3869	3334	5022
27	n.c.	290	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
28	n.c.	43	338	1527	1025	7381
29	n.c.	4	632	4174	2434	27150
30	29	23	149	1692	2410	8233
31	9	35	214	2378	3935	4902
32	68	44	1009	5671	22571	> 30000
33	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
34	76	171	377	3660	2198	> 30000
35	n.c.	23	n.c.	820	439	2667
36	n.c.	63	n.c.	1624	565	9589
37	n.c.	274	n.c.	5663	4908	> 30000
38	n.c.	13	n.c.	1658	1323	3199
39	n.c.	47	n.c.	4607	3925	7998
40	n.c.	38	n.c.	547	260	1946
41	n.c.	79	n.c.	1314	478	6111
42	n.c.	63	n.c.	2217	1026	2672
43	n.c.	44	n.c.	354	127	976
44	n.c.	84	n.c.	391	269	1539
45	n.c.	111	n.c.	415	277	1451
46	n.c.	13	n.c.	530	343	709
48	n.c.	14	n.c.	621	350	6093
49	n.c.	14	n.c.	1296	861	1696

n.c.: no calculado

Ejemplos de composición teórica

- 5 La expresión “principio activo” (a.i., por sus siglas en inglés), según se usa en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptables de este; en particular para cualquiera de los compuestos ejemplificados.

A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

	Principio activo	5-50 mg
	Fosfato de dicalcio	20 mg
5	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Almidón de papa	hasta 200 mg

2. Suspensión

- 10 Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga 1-5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

3. Inyectable

- 15 Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

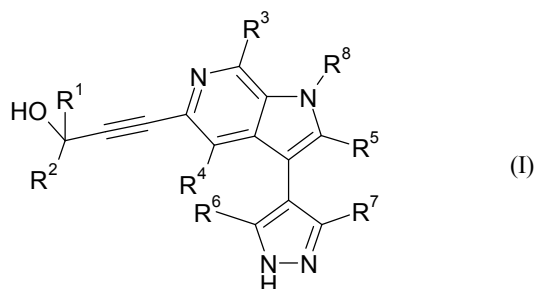
4. Pomada

	Principio activo	5-1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
20	Petrolato blanco	15 g
	Agua	hasta 100 g

En este Ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o un tautómero o forma estereoisomérica de este, donde

- 5 R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C_{3-6} ; y Het^1 ;
- 10 Het^1 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-4} ;
- o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquilo C_{3-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$; $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;
- 15 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- R^4 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 20 R^6 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y $-NR^{7a}R^{7b}$; donde
- 25 R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$ sustituido opcionalmente con fenilo; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con OH , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-(\text{alquil } C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por
- (i) fluoro,
- 30 (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,
- (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,
- (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- 35 (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,
- (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,
- (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

(x) $-OR^{8f}$,

(xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

(xiii) $-S(O)_2R^{8d}$ y

5 (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$;

R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8f} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O$ (alquilo C_{1-4});

R^{8d} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O$ (alquilo C_{1-4}); y cicloalquilo C_{3-6} ;

10 R^{8e} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O$ (alquilo C_{1-4});

donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

15 Ar^1 se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O$ (alquilo C_{1-4}) y $-O$ (alquilo C_{1-4}) sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

20 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O$ (alquilo C_{1-4}) y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

25 Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O$ (alquilo C_{1-4}) y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptables de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

30 R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; $-O$ (alquilo C_{1-6}); $-O$ (alquilo C_{1-6}) sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ y $-O$ (alquilo C_{1-4});

35 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

40 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C_{3-6} ; y Het^1 ;

45 Het^1 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-4} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquilo C_{3-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$; $-O(\text{alquilo } C_{1-6})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

- 5 R^4 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 10 R^6 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y $-NR^{7a}R^{7b}$; donde

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

- 15 R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$ sustituido opcionalmente con fenilo; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con OH , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-(\text{alquil } C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por

(i) fluoro,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

- 20 (x) $-OR^{8f}$,

R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

- 25 Ar^1 se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 30 Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 35 Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} ; y Het^1 ;

- 40 Het^1 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C_{1-4} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno;

- 45 R^5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y ciano;

R^6 es hidrógeno;

R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y $-NR^{7a}R^{7b}$; donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}) sustituido opcionalmente con fenilo; Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con $-(alquil\ C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

Ar^1 es fenilo;

Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, pirrolidinilo y azetidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetanol.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R^7 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^8 se selecciona a partir del grupo constituido por $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}); Het^2 ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con $-(alquil\ C_{1-4})OH$; y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por:

(i) fluoro,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

R^{8f} es alquilo C_{1-6} ;

Ar^1 es fenilo;

Het^2 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y oxetanol, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O$ (alquilo C_{1-4}) y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het^3 es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y azetidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O$ (alquilo C_{1-4}) y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y Het^1 ;

Het^1 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo constituido por tiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo C_{1-4} ;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

- 5 R⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, Het² y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes OH;

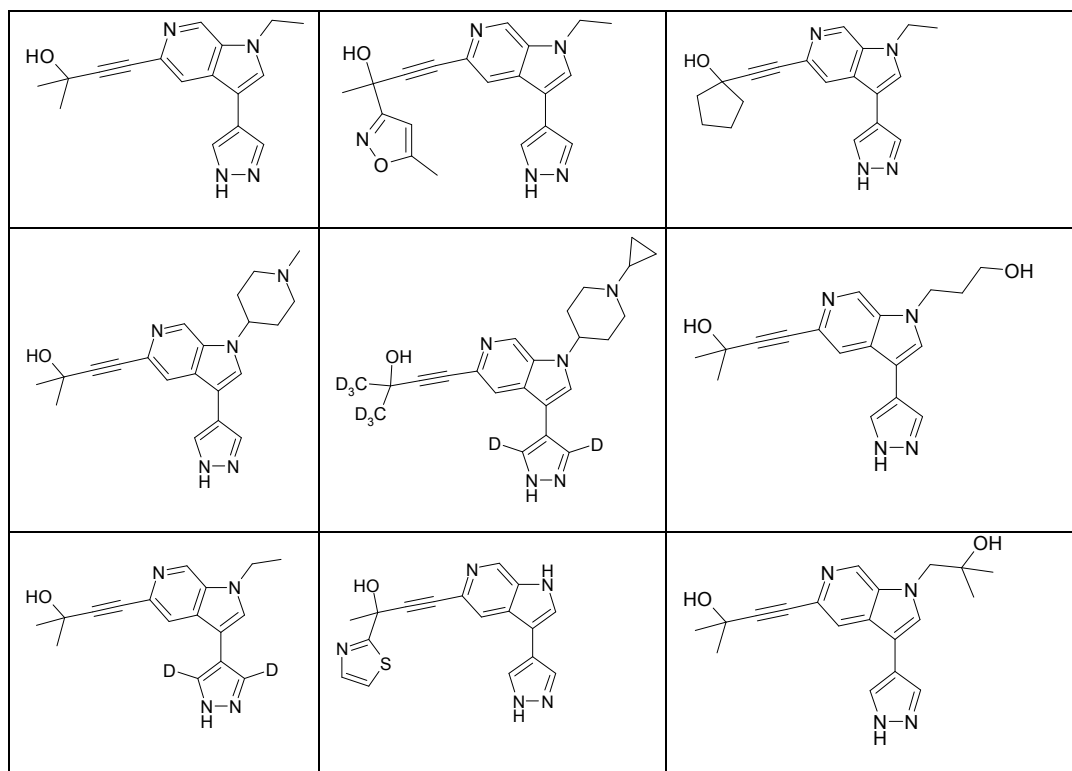
Het² es piperidinilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

- 10 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, donde R¹ es alquilo C₁₋₄; R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y Het¹; o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde R¹ es alquilo C₁₋₄; R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y Het¹.

- 15 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde R⁶ es hidrógeno; y R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre



tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

- 20 y solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de este.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como un medicamento.

- 25 13. Un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

14. Una composición farmacéutica tal y como se reivindica en la reivindicación 11, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.