

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 645**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/4196	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 241/20	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	A61P 31/12	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 31/498	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2012 PCT/US2012/048319**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13019548**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2012 E 12743846 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2736887**

54 Título: **Moduladores de transporte nuclear que contienen hidrazida y usos de los mismos**

30 Prioridad:

29.07.2011 US 201161513428 P
29.07.2011 US 201161513432 P
13.03.2012 US 201261610178 P
31.05.2012 US 201261653588 P
01.06.2012 US 201261654651 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2018

73 Titular/es:

KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
2 Mercer Road
Natick, MA 01760, US

72 Inventor/es:

SANDANAYAKA, VINCENT, P.;
SHACHAM, SHARON;
MCCAULEY, DILARA y
SHECHTER, SHARON

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 655 645 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

Moduladores de transporte nuclear que contienen hidrazida y usos de los mismos

Antecedentes de la invención

5 Las células de la mayoría de las neoplasias sólidas y hematológicas presentan una localización celular anormal de una variedad de proteínas oncogénicas, proteínas supresoras de tumores, y reguladores del ciclo celular (Cronsaw y col. 2004, Falini y col. 2006). Por ejemplo, determinadas mutaciones de p53 llevan a la localización en el citoplasma en lugar de en el núcleo. Esto da como resultado la pérdida de la regulación del crecimiento normal, a pesar de la función supresora tumoral intacta. En otros tumores, la p53 de tipo silvestre se secuestra en el citoplasma o se degrada rápidamente, lo que lleva de nuevo a la pérdida de su función supresora. La restauración de la localización nuclear apropiada de la proteína p53 funcional puede normalizar algunas propiedades de las células neoplásicas (Cai y col. 2008; Hoshino y col. 2008; Lain y col. 1999a; Lain y col. 1999b; Smart y col. 1999), pueden restaurar la sensibilidad de las células a agentes de daño del ADN (Cai y col. 2008), y pueden llevar a la regresión de los tumores establecidos (Sharpless y DePinho 2007, Xue y col. 2007). Se han obtenido datos similares de otras proteínas supresoras de tumores tales como forkhead (Turner y Sullivan 2008) y c-Abl (Vignari y Wang, 2001).
10 Además, la localización anormal de varias proteínas supresoras de tumores y reguladoras del crecimiento puede estar implicada en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias (Davis 2007, Nakahara 2009). La inhibición de CRM1 puede proporcionar una utilidad particularmente interesante en los síndromes cancerosos hereditarios (por ejemplo, el síndrome de Li-Fraumeni debido a la pérdida de un alelo de p53, los síndromes cancerosos de BRCA1 o 2), en los que las proteínas supresoras de tumores (PST) están delecionadas o no son funcionales y en los que los niveles aumentados de PST mediante administración sistémica (o local) de inhibidores de CRM1 podría ayudar a restaurar la función supresora de tumores normal.

Las proteínas y los ARN específicos se transportan dentro y fuera del núcleo mediante moléculas de transporte especializadas, que se clasifican como importinas si transportan moléculas hacia dentro del núcleo y exportinas si transportan moléculas fuera del núcleo (Terry y col. 2007; Sorokin y col. 2007). Las proteínas que se transportan hacia dentro o hacia fuera del núcleo contienen secuencias de localización/importación nuclear (SLN) o secuencias de exportación nuclear (SEN) que las permiten interaccionar con los transportadores relevantes. La región cromosómica de mantenimiento 1 (Crm1 o CRM1, del inglés *Chromosomal Region Maintenance 1*) que también se denomina exportina-1 o Xpo1, es una exportina principal.

La sobreexpresión de la Crm1 se ha documentado en varios tumores, incluyendo el cáncer de ovario humano (Noske y col. 2008), el cáncer de cuello uterino (van der Watt y col. 2009), el cáncer de páncreas (Huang y col. 2009), el carcinoma hepatocelular (Pascale y col. 2005) y el osteosarcoma (Yao y col. 2009) y se correlaciona de manera independiente con malos resultados clínicos en estos tipos de tumores.

La inhibición de Crm1 bloquea el éxodo de proteínas supresoras de tumores y/o reguladoras del crecimiento tales como p53, c-Abl, p21, p27, pRB, BRCA1, IκB, ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP, KLF5, HDAC4, HDAC5 o proteínas forkhead (por ejemplo, FOXO3a) del núcleo que se asocian con la expresión génica, la proliferación celular, la angiogénesis y la epigenética. Se ha demostrado que los inhibidores de Crm1 inducen apoptosis en células cancerosas incluso en presencia de señales oncogénicas activadoras o estimuladoras del crecimiento, mientras preservan células normales (no transformadas). La mayoría de estudios sobre inhibición de Crm1 han utilizado el producto natural inhibidor de Crm1, Leptomicina B (LMB). La propia LMB es altamente tóxica para las células neoplásicas, pero es poco tolerada con marcada toxicidad gastrointestinal en animales Roberts y col., 1986) y en seres humanos (Newlands y col., 1996). La obtención de derivados de LMB para mejorar propiedades de tipo fármaco lleva a compuestos que mantienen la actividad antitumoral y que se toleran mejor en modelos tumorales de animales (Yang y col., 2007, Yang y col., 2008, Mutka y col. 2009). Por lo tanto, los inhibidores de exportadores nucleares podrían tener efectos beneficiosos en neoplasias y otros trastornos proliferativos.

Además de las proteínas supresoras de tumores, Crm1 también exporta varias proteínas clave que están implicadas en muchos procesos inflamatorios. Estos incluyen IκB, NF-κB, Cox-2, RXRα, Commd1, HIF1, HMGB1, FOXO, FXP y otros. El factor nuclear kappa B (NF-κB/rel) de la familia de activadores transcripcionales, nombrada por el descubrimiento que dirige la expresión del gen kappa de la inmunoglobulina, regula la expresión de ARNm de una variedad de genes implicados en la inflamación, proliferación, inmunidad y supervivencia celular. En condiciones basales, un inhibidor proteico de NF-κB, denominado IκB, se une a NF-κB en el núcleo y el complejo IκB-NF-κB vuelve inactiva a la función transcripcional de NF-κB. En respuesta a los estímulos inflamatorios, IκB se disocia del complejo IκB-NF-κB, que libera a NF-κB y desenmascara su potente actividad transcripcional. Muchas señales que activan NF-κB lo hacen dirigiéndose a IκB para la proteólisis (la fosforilación de IκB la vuelve "marcada" para la ubiquitinación y después para la proteólisis). El complejo nuclear IκBa-NF-κB se puede exportar al citoplasma mediante Crm1, en donde se disocia y NF-κB se puede reactivar. La IκB ubiquitinada también se puede disociar del complejo NF-κB, restaurando la actividad transcripcional de NF-κB. La inhibición de la exportación inducida en neutrófilos humanos y en células de tipo macrófago (U937) mediante LMB no solo da como resultado la acumulación del complejo nuclear IκBa-NF-κB transcripcionalmente inactivo, sino que también evita la activación inicial de NF-κB incluso tras la estimulación celular (Ghosh 2008, Huang 2000). En un estudio diferente, el tratamiento con LMB inhibió la unión de ADN de NF-κB inducida por IL-1β (la primera etapa en la activación transcripcional de NF-κB), la

expresión de IL-8 y la expresión de moléculas de adhesión intercelular en células endoteliales microvasculares del pulmón (Walsh, 2008). COMMD1 es otro inhibidor nuclear de la actividad transcripcional tanto de NF- κ B como del factor inducible por hipoxia 1 (HIF1, del inglés *hypoxia-inducible factor 1*). El bloqueo de la exportación nuclear de COMMD1 mediante la inhibición de Crm1 da como resultado una inhibición aumentada de la actividad transcripcional de NF- κ B y HIF1 (Muller, 2009).

La Crm1 también media el transporte del receptor X retinoide α (RXR α). El RXR α está altamente expresado en el hígado y desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo y la homeostasis del ácido biliar, del colesterol, de los ácidos grasos y de xenobióticos. Durante la inflamación del hígado, los niveles de RXR α nuclear están reducidos de manera significativa, principalmente debido a la exportación nuclear de RXR α mediante Crm1 mediada por la inflamación. LMB es capaz de evitar el aumento citoplasmático inducido por IL-1 β en niveles de RXR α en células que provienen del hígado humano (Zimmerman 2006).

El papel de la exportación nuclear mediada por Crm1 en la señalización de NF- κ B, HIF-1 y RXR α sugiere que el bloqueo de la exportación nuclear puede ser potencialmente beneficiosa en muchos procesos inflamatorios a través de múltiples tejidos y órganos que incluyen el sistema vascular (vasculitis, arteritis, polimialgia reumática, aterosclerosis), dermatológico (véase a continuación), reumatológico (artritis reumatoide y relacionada, artritis psoriática, espondiloartropatías, artropatías por cristales, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, síndromes de miositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad del tejido conectivo no diferenciado, síndrome de Sjogren, esclerodermia y síndromes de superposición, etc.).

La inhibición de CRM1 afecta a la expresión génica mediante la inhibición/activación de una serie de factores de transcripción como ICp27, E2F4, KLF5, YAP1 y ZAP.

La inhibición de Crm1 tiene posibles efectos terapéuticos entre muchos síndromes dermatológicos que incluyen las dermatosis inflamatorias (atopia, dermatitis alérgica, dermatitis química, psoriasis), daño del sol (daño por ultravioleta (UV)) e infecciones. La inhibición de CRM1, mejor estudiada con LMB, demostró efectos mínimos sobre los queratinocitos normales, y ejerció una actividad antiinflamatoria sobre los queratinocitos sometidos a UV, TNF α u otro estímulo antiinflamatorio (Kobayashi y Shinkai 2005, Kannan y Jaiswal, 2006). La inhibición de CRM1 también regula positivamente la actividad de NRF2 (el factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide), que protege a los queratinocitos (Schafer y col., 2010, Kannan y Jaiswal, 2006) y otros tipos celulares (Wang y col., 2009) del daño oxidativo. LMB induce apoptosis en queratinocitos infectados por cepas oncogénicas de papilomavirus humano (VPH) tales como el VPH16, pero no en queratinocitos no infectados (Jolly y col., 2009).

La Crm1 también media el transporte de proteínas neuroprotectoras clave que pueden ser útiles en trastornos neurodegenerativos que incluyen la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Por ejemplo, (1) forzando la retención en el núcleo de reguladores neuroprotectores clave tales como NRF2 (Wang, 2009), FOXA2 (Kittappa y col. 2007), colocándose en células neuronales, y/o (2) inhibiendo la actividad transcripcional de NF κ B mediante el secuestro de I κ B hacia el núcleo en células de la glía, la inhibición de Crm1 podría ralentizar o evitar la muerte celular de neuronas que se da en estos trastornos. También hay evidencias que relacionan la proliferación anómala de células de la glía con anomalías en los niveles de CRM1 o en la función de CRM1 (Shen, 2008).

La exportación nuclear inalterada, principalmente mediada a través de la CRM1, también se requiere para la maduración inalterada de muchos virus. Los virus en los que la exportación nuclear, y/o la propia CRM1, está implicada en su ciclo de vida incluye el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el adenovirus, el retrovirus de simio de tipo 1, el virus de la enfermedad de Borna, los virus de la gripe (cepas comunes así como las cepas H1N1 y H5N1 aviar, de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), el papilomavirus humano (VPH), el virus respiratorio sincitial (VRS), el dengue, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo y grave, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental, el virus del herpes simple (VHS), el citomegalovirus (CMV) y el poliomavirus de las células de Merkel (MCV). (Bhuvanakantham 2010, Cohen 2010, Whittaker 1998). Se prevé que en el futuro se descubrirán infecciones víricas adicionales que dependan de la exportación nuclear inalterada.

La proteína Rev del VIH-1, que circula a través de nucléolos y lanzaderas entre el núcleo y el citoplasma, facilita la exportación de transcritos del VIH no cortados y empalmados o cortados y empalmados de manera individual, que contienen ARN de elementos de respuesta a Rev (RRE, del inglés *Rev Response Elements*) mediante la vía de exportación de CRM1. La inhibición del transporte de ARN mediado por Rev usando inhibidores de CRM1 tales como LMB o PKF050-638 pueden detener el proceso transcripcional del VIH-1, inhibir la producción de nuevos viriones del VIH-1, y reducir por tanto los niveles de VIH-1 (Pollard 1998, Daelemans 2002).

El virus dengue (DENV) es el agente causal de enfermedades víricas comunes transmitidas por artrópodos, la fiebre del dengue (FD), y su fiebre hemorrágica del dengue (FHD) más grave y potencialmente mortal. La FHD parece ser el resultado de una respuesta inflamatoria demasiado exuberante al DENV. NS5 es la proteína más grande y más conservada del DENV. La CRM1 regula el transporte de NS5 desde el núcleo hasta el citoplasma, en donde la mayoría de las funciones de NS5 están mediadas. La inhibición de la exportación de NS5 mediada por CRM1 da como resultado una cinética alterada de la producción vírica y reduce la inducción de la quimiocina inflamatoria interleucina-8 (IL-8), que presenta una nueva vía para el tratamiento de enfermedades provocadas por el DENV y

otros flavivirus médicamente importantes que incluyen el virus de la hepatitis C (Rawlinson, 2009).

Otras proteínas de unión a ARN codificadas por el virus que usan la CRM1 para salir del núcleo incluyen la proteína del tegumento del VHS de tipo 1 (VP13/14 o hUL47), la proteína pp65 del CMV humano, la proteína 3b del ORF del coronavirus del SARS y la proteína de la matriz (M) del VRS (Williams, 2008, Sanchez, 2007, Freundt, 2009, Ghildyal, 2009).

Curiosamente, muchos de estos virus se asocian con tipos específicos de cáncer humano, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC) debido a las infecciones crónicas por el VHB o el VHC, el cáncer de cuello de útero debido al VPH, y el carcinoma de las células de Merkel asociado con el MCV. Los inhibidores de la CRM1 podrían tener, por lo tanto, efectos beneficiosos tanto sobre el proceso infeccioso del virus así como sobre el proceso de transformación neoplásica debido a esos virus.

La CRM1 controla la localización nuclear y, por lo tanto, la actividad de múltiples enzimas que metabolizan ADN incluyendo las histona deacetilasas (HDAC), las histona acetiltransferasas (HAT), y las histona metiltransferasas (HMT). La supresión de la hipertrofia de los cardiomiocitos con inhibidores irreversibles de CRM1 se ha demostrado y se cree que está asociada con la retención nuclear (y con la activación de HDAC 5, una enzima conocida por suprimir un programa genético hipertrófico (Monovich y col., 2009). Por lo tanto, la inhibición de CRM1 puede tener efectos beneficiosos en los síndromes hipertróficos, incluyendo determinadas formas de insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías hipertróficas.

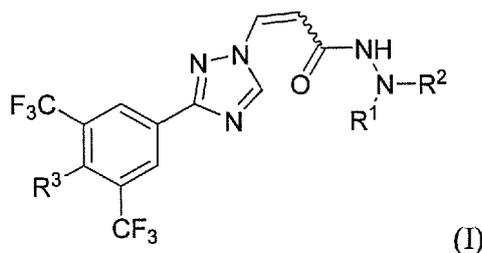
La CRM1 también se ha asociado con otros trastornos. El trastorno de Leber, un trastorno hereditario caracterizado por la degeneración de células ganglionares de la retina y pérdida visual, se asocia con la inacción del interruptor de la CRM1 (Gupta N, 2008). También hay evidencias que asocian los trastornos neurodegenerativos con anomalías en el transporte nuclear.

Hasta la fecha, sin embargo, los inhibidores de Crm1 de tipo fármaco de molécula pequeña para su uso in vitro e in vivo no son comunes.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles como moduladores del transporte nuclear. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la presente invención y compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de diversos trastornos, tales como aquellos asociados con respuestas celulares anómalas desencadenadas por un transporte nuclear inadecuado.

En una realización de la invención, los compuestos se representan mediante la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que los valores y los valores alternativos para cada variable son tal como se definen y se clasifican en el presente documento.

Otra realización de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización más de la invención es un compuesto o composición para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno asociado con la actividad de la CRM1, comprendiendo el procedimiento la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención es un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de CRM1 en un sujeto.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de CRM1 en un sujeto.

Los moduladores de transporte nuclear de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables y/o composiciones de los mismos, proporcionan una excelente exposición in vivo tal como se mide mediante el ABC en

ratón, rata, perro y mono, mientras que presenta bajos niveles de penetración en el cerebro. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables y/o composiciones de los mismos, son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociadas con respuestas celulares anómalas desencadenadas mediante un transporte nuclear inadecuado, tal como aquellas enfermedades, trastornos o afecciones descritas en el presente documento. Los compuestos proporcionados mediante la presente invención son también útiles para el estudio de la modulación del transporte nuclear en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por cinasas; y la evaluación comparativa de moduladores del transporte nuclear.

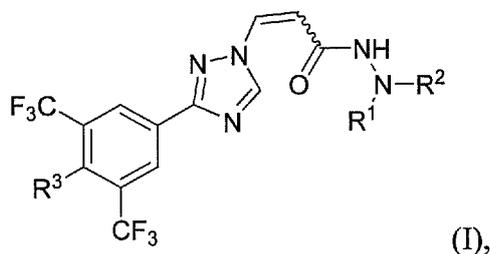
Breve descripción de las figuras

- 10 La FIG. 1 es un gráfico del volumen tumoral en función del tiempo y muestra el efecto del compuesto I-3 sobre el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón de cáncer de mama triple negativo (CMTN).
La FIG. 2A es una imagen de análisis por transferencia de Western que muestra el efecto de las concentraciones en aumento del compuesto I-3 sobre CRM1 y las proteínas del marcador de apoptosis en células MDA-MB-468 de CMTN.
- 15 La FIG. 2B es una imagen de análisis por transferencia de Western que muestra el efecto de las concentraciones en aumento del compuesto I-3 sobre CRM1 y las proteínas del marcador de apoptosis en células DU4475 de CM luminal.
La FIG. 2C es una imagen de análisis por transferencia de Western que muestra el efecto de las concentraciones en aumento del compuesto I-3 sobre CRM1 y las proteínas del marcador de apoptosis en células HS578T de CMTN.
- 20 La FIG. 3 son imágenes de análisis por transferencia de Western que muestran el efecto de las concentraciones en aumento del compuesto I-3 sobre proteínas antiapoptóticas y del ciclo celular en las líneas celulares MDA-MB-468 y HS578T de CMTN.
La FIG. 4 es un gráfico del peso corporal medio frente al tiempo durante los días 0 a 12 en los ratones BALB/c macho con artritis inducida por anticuerpos sometidos al tratamiento indicado.
- 25 La FIG. 5 es un gráfico las puntuaciones totales de artritis clínica frente al tiempo durante los días 0 a 12 en los ratones BALB/c macho con artritis inducida por anticuerpos sometidos al modelo.
La FIG. 6 es un gráfico de barras de la puntuación para el grosor medio de la oreja, la descamación y el plegamiento determinada desde el día 0 a 7 en ratones BALB/c macho con psoriasis inducida por PMA sometidos al tratamiento indicado.
- 30 La FIG. 7 es un conjunto de gráficos que muestran la preferencia por el objeto de ratas tratadas tal como se indica en el modelo de reconocimiento de nuevos objetos. La FIG. 8A es un conjunto de gráficos que muestran la ingesta de alimento acumulada y promedio frente al tiempo en ratas Zucker obesas y esbeltas tratadas tal como se indica.
- 35 La FIG. 8B es un conjunto de gráficos que muestran el peso corporal promedio y porcentual frente al tiempo en ratas Zucker obesas y esbeltas tratadas tal como se indica.

Descripción detallada

Compuestos de la invención

Una realización de la invención es un compuesto representado por la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R² se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo y ciclopropilo, en la que R² se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y halógeno; o

R¹ y R² se toman junto con sus átomos intermedios para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;

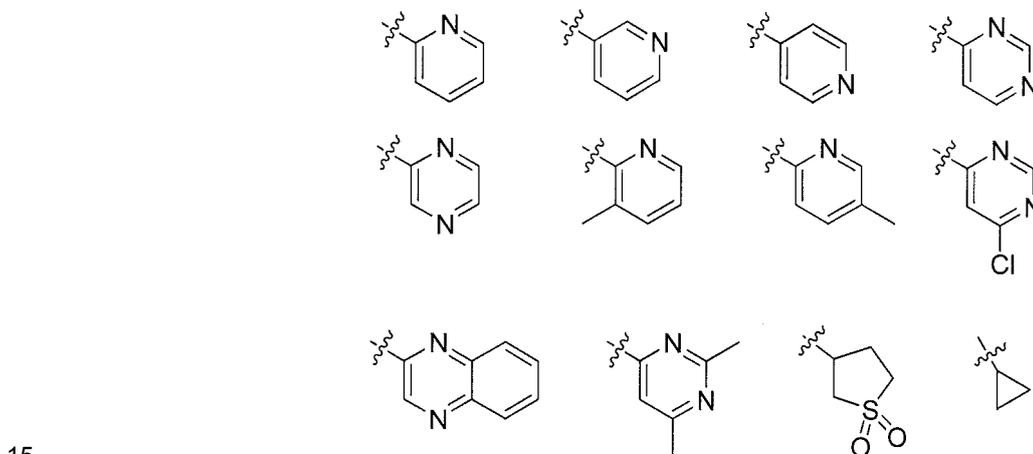
R³ se selecciona entre hidrógeno y halo; y

~ representa un enlace sencillo en el que un doble enlace carbono-carbono unido al mismo está en una configuración (E) o (Z).

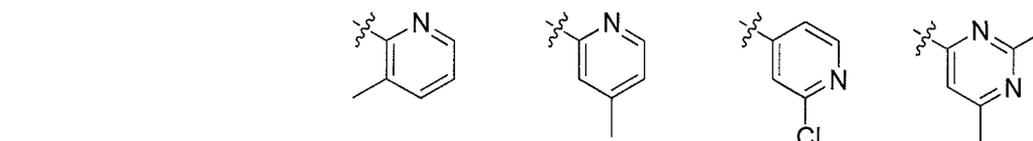
Como se ha descrito de forma general anteriormente, R¹ se selecciona entre hidrógeno y metilo. En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

5 Como se ha descrito de forma general anteriormente, R² se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo y ciclopropilo, en la que R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y halógeno. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² es piridin-2-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² es piridin-3-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² es piridin-4-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² es pirazin-2-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² es pirimidin-4-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² es quinoxalin-2-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirimidin-4-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirimidin-4-ilo.

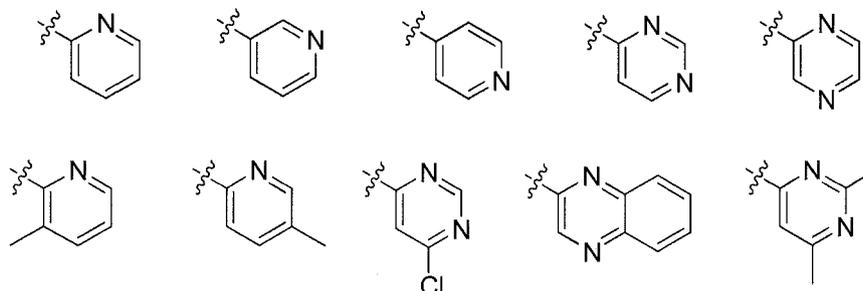
En algunas realizaciones, R² se selecciona entre:



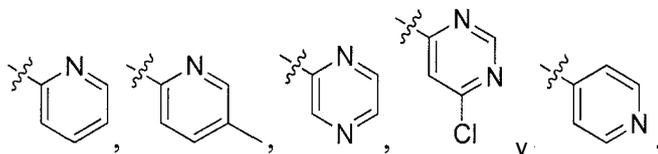
En algunas realizaciones de la fórmula I, R² está opcionalmente sustituido con un único sustituyente seleccionado entre metilo y cloro. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² está opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R² está opcionalmente sustituido con un grupo cloro. En algunas realizaciones, R² se selecciona entre:



En algunas realizaciones, R² se selecciona entre:



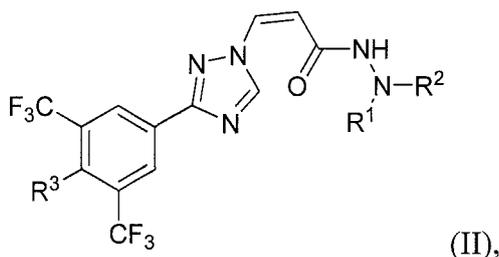
En algunas realizaciones, R² se selecciona entre:



En algunas realizaciones de la fórmula I, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo o morfolin-4-ilo. En algunas realizaciones de la fórmula I, R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

- 5 Como se ha descrito de forma general anteriormente, R^3 se selecciona entre hidrógeno y halógeno. En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o flúor). En algunas de dichas realizaciones, R^3 es cloro.

- 10 Como se ha descrito de forma general anteriormente, el doble enlace carbono-carbono entre el resto triazol y el resto carbonilo se encuentra en una configuración (E) o en una configuración (Z). En algunas realizaciones, ese doble enlace se encuentra en una configuración (E). En algunas realizaciones, ese doble enlace se encuentra en una configuración (Z) y el compuesto se representa mediante la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y se describen en el presente documento.

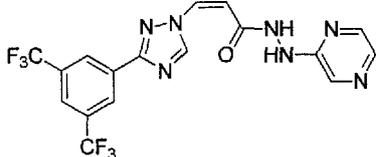
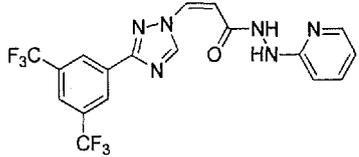
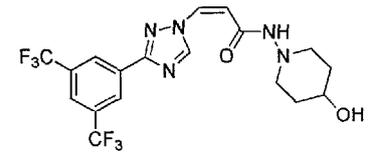
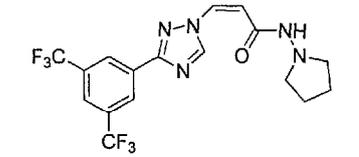
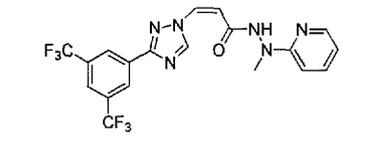
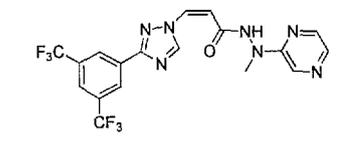
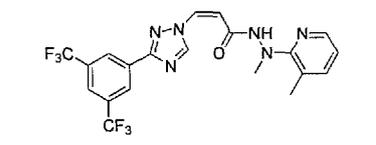
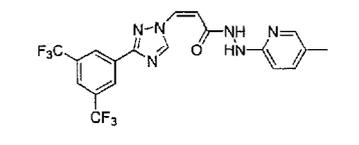
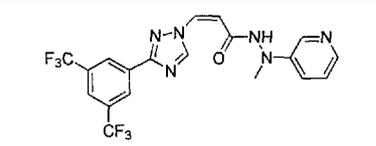
- 15 Una realización adicional de la invención es un compuesto representado por la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que los valores y valores alternativos de las variables son como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula I.

- 20 En un primer aspecto de esta realización adicional, R^1 es como se ha definido anteriormente; y R^2 se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirimidin-4-ilo, en la que R^2 está opcionalmente sustituido con un único sustituyente seleccionado entre metilo y cloro; o R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

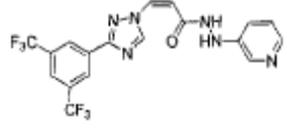
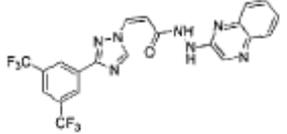
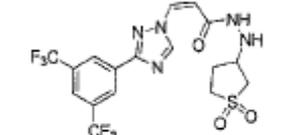
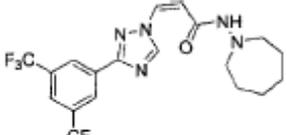
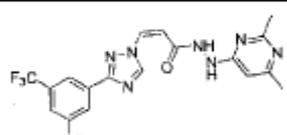
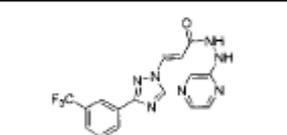
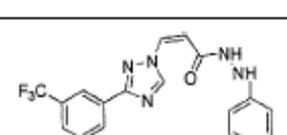
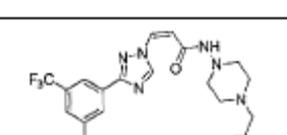
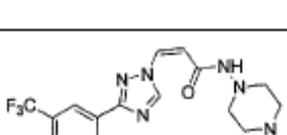
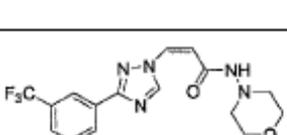
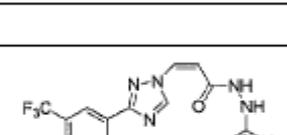
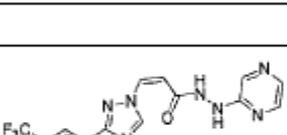
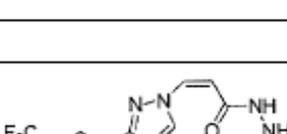
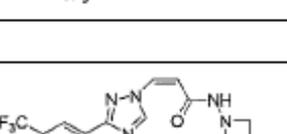
En un aspecto específico del primer aspecto, R^3 es hidrógeno. Los valores y valores alternativos de las variables restantes son como se han descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I o en la realización adicional o en el primer aspecto de la misma.

- 25 Los compuestos ejemplares de fórmula I se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Compuestos ejemplares de fórmula I.

	
I-3	I-4
	
	I-6
	
I-7	I-8
	
I-9	I-10
	
I-11	I-12

(continuación)

	
I-13	I-14
	
I-15	I-16
	
I-17	I-18
	
I-19	I-20
	
I-21	I-22
	
I-23	I-24
	
I-25	I-26

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos I-3 a I-26. En un aspecto de estas realizaciones, el compuesto se selecciona entre los compuestos I-3, I-4, I-7, I-8, I-10, I-12, I-18, I-19 e I-24. En un aspecto más específico, el compuesto de la invención se selecciona entre I-3 e I-4.

La farmacocinética (FC) desempeña un papel en aumento en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. La farmacocinética es el estudio cuantitativo del transcurso del tiempo de la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción del fármaco. Cuando se administra un fármaco, se distribuye rápidamente desde su lugar de

administración en la circulación sanguínea sistémica. Una medida del alcance de la distribución de un agente terapéutico es el área bajo la curva (ABC) de concentración de plasma-tiempo, calculada hasta la última concentración medida (ABC_t) y extrapolada hasta el infinito (ABC_{inf}). El ABC es, por tanto, una medida útil para cuantificar la exposición al fármaco.

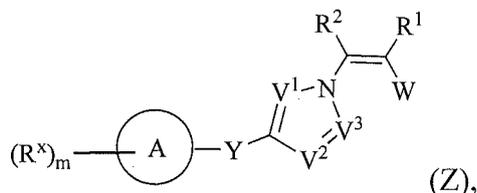
- 5 Generalmente, cuanto mayor es la exposición de un agente terapéutico, mejores son los efectos del agente. Sin embargo, la alta exposición de un agente terapéutico puede tener efectos deletéreos en determinados tejidos tales como el cerebro. Aunque la barrera hematoencefálica (BHE), una red protectora que consiste en uniones estrechas entre las células endoteliales, restringe la difusión de moléculas hidrófilas y/o grandes, los fármacos con una gran ABC son aún capaces de penetrar la BHE y/o el líquido cefalorraquídeo. Tal penetración es a menudo indeseable y puede llevar a efectos secundarios no deseados. Los esfuerzos actuales de descubrimientos de fármacos se centran, en parte, en lograr un equilibrio entre maximizar la exposición al fármaco (por ejemplo, ABC), mientras se minimiza la penetración al cerebro.

- 15 La relación de cerebro frente a plasma (C: P) es un procedimiento de cuantificación de la distribución de un agente terapéutico en el tejido cerebral con respecto a la distribución en circulación y, como tal, proporciona un indicio de la penetración en el cerebro de un agente terapéutico dado. Se prefiere una elevada relación de cerebro frente a plasma cuando se dirigen a enfermedades localizadas en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, es preferible una baja relación cerebro frente a plasma para los agentes terapéuticos que no son para el SNC para minimizar la penetración en el cerebro y evitar posibles efectos secundarios provocados por la acumulación indeseable de los agentes terapéuticos en el cerebro y en el tejido del SNC.

- 20 Tal como se expone más detalladamente en los ejemplos, los compuestos de la presente invención presentan una mayor ABC y/o una menor C: P en comparación con otros inhibidores de transporte nuclear, tales como en los divulgados en la Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 13/041.377, propiedad de varios titulares, presentada el 5 de marzo de 2011 y publicada como US 2009/0275607 el 10 de noviembre de 2011. En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de la fórmula I tiene una actividad de exportación nuclear de menos de aproximadamente 1 μ M, un ABC de más de aproximadamente 3300 (por ejemplo, más de aproximadamente 3500) y una relación C: P de menos de aproximadamente 2,5 cuando se dosifica en un ratón a 10 mg/kg po.

Procedimientos sintéticos de la invención

- 25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar derivados de (Z)-olefina de un compuesto de fórmula Z, útiles para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, precursores de los compuestos de la invención):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

- 35 el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

Y es un enlace covalente o -L-;

- 40 L es un radical hidrocarburo bivalente C_{1-8} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, en el que una o dos unidades de metileno de L se sustituyen opcionalmente por -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, -C(NOR)- o -C(NR)-;

- 45 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido entre alifático C_{1-6} , fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

- 50 cada uno de V^1 , V^2 y V^3 es independientemente $C(R^y)$ o N;

cada uno de R^x y R^y se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -CN, -NO₂, -N₃, -SOR, -SO₂R, -SO₂NR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, NRC(O)OR, -

NRC(O)NR₂ y NRSO₂R;

cada R¹ y R² es independientemente hidrógeno, deuterio, tritio o halógeno;

W es -C(O)N(R⁴)₂;

cada R⁴ es independientemente -R; o

5 dos R⁴ en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R⁵)_n;

10 cada R⁵ se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -OR, -SR, -N(R)₂, -CN, -NO₂, -N₃, -SOR, -SO₂R, -SO₂NR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, NRC(O)OR, -NRC(O)NR₂ y NRSO₂R;

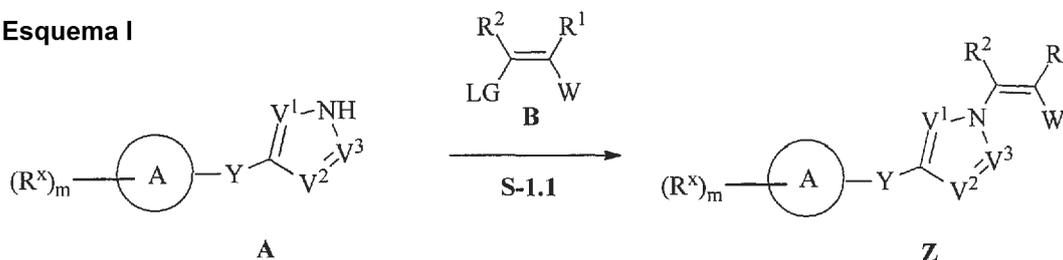
y

cada m y n es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4.

15 Los compuestos de fórmula Z se han descrito, por ejemplo, en el documento US 13/041.377, presentado el 5 de marzo de 2011 y en las solicitudes provisionales de los Estados Unidos n.º 61/513.428, presentada el 29 de julio de 2011 y 61/653.588, presentada el 1 de junio de 2012. Los compuestos de fórmula Z se sintetizan generalmente en forma de una mezcla de isómeros de (E) y (Z)-olefina, que deben separarse. La separación de los isómeros (E) y (Z)-olefina requiere una cromatografía exhaustiva y da como resultado una pérdida del 50 % del intermedio avanzado A, ya que normalmente, el isómero no deseado no puede convertirse en el isómero deseado. Un rendimiento del 50 % es ineficaz y costoso en cualquier etapa de una síntesis, pero dichos rendimientos no aceptables son incluso más problemáticos al final de una síntesis de múltiples etapas. Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de bases estéricamente impedidas en una adición 1,4 nucleófila puede provocar una selectividad por (Z) en la reacción, proporcionando de este modo el isómero de *cis*-olefina como producto principal o exclusivo. Por consiguiente, la presente invención proporciona una síntesis selectiva para (Z) de los compuestos de fórmula Z, y procedimientos para preparar intermedios sintéticos útiles para preparar los compuestos de fórmula Z. Una etapa clave en la síntesis de compuestos de fórmula Z se representa en el esquema I.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula Z se preparan de acuerdo con el esquema I, expuesto a continuación:

Esquema I



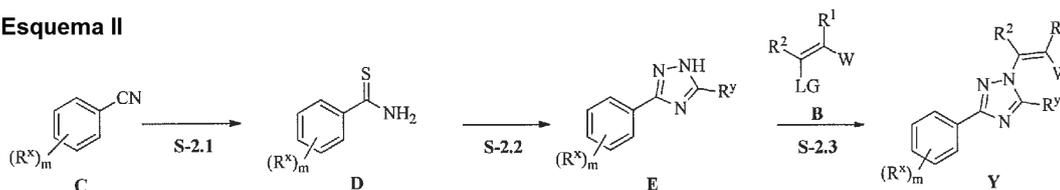
30 en el que LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃ y cada uno de anillo A, Y, V¹, V², V³, R, R^x, R¹, R², W y m es como se han definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z y como se describe en las realizaciones del presente documento.

35 En algunas realizaciones de la etapa S-1.1, el intermedio A se acopla con intermedio B mediante una reacción de adición/eliminación 1,4 nucleófila. En algunas realizaciones de la etapa S-1.1, LG es un halógeno. En algunas realizaciones, LG es yodo. En algunas realizaciones de la etapa S-1.1, LG es bromo. En algunas de dichas realizaciones, LG es metanosulfonato (mesilato).

40 En algunas realizaciones de la etapa S-1.1, se acopla el intermedio A con el intermedio B en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida. Un experto habitual en la materia será capaz de seleccionar una base estéricamente impedida adecuada. Las bases nucleófilas estéricamente impedidas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), N,N-diciclohexilmetilamina, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD), trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina y triciclohexilfosfina.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula Y se preparan de acuerdo con el esquema II, expuesto a continuación:

Esquema II



en el que LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃ y cada uno de R^x, R^y, R, R¹, R², W y m es como se han definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z y como se describe en las realizaciones del presente documento.

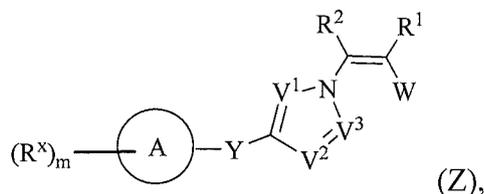
- 5 En algunas realizaciones de la etapa S-2.1, se hace reaccionar el intermedio C con una sal de tiolato para proporcionar el intermedio D. En algunas realizaciones de la etapa S-2.1, la sal de tiolato es tiolato sódico. En algunas realizaciones de la etapa S-2.1, la sal de tiolato es tiolato potásico.

En la etapa S-2.2, se hace reaccionar el intermedio D con un equivalente de hidrazina para proporcionar el intermedio E.

- 10 En la etapa S-2.3, se acopla el intermedio E con el intermedio B para proporcionar un compuesto de fórmula Y. En algunas realizaciones de la etapa S-2.3, LG es un halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃. En algunas de dichas realizaciones de la etapa S-2.3, LG es un halógeno. En algunas realizaciones, LG es yodo. En algunas realizaciones de la etapa S-2.3, LG es bromo. En algunas de dichas realizaciones, LG es metanosulfonato (mesilato).

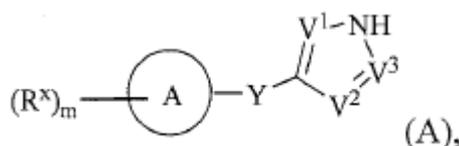
- 15 En algunas realizaciones de la etapa S-2.3, se acopla el intermedio E con el intermedio B en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida. Un experto habitual en la materia será capaz de seleccionar una base estéricamente impedida adecuada. Las bases nucleófilas estéricamente impedidas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), N, N-diciclohexilmetilamina, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD), trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina y triciclohexilfosfina.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula Z:



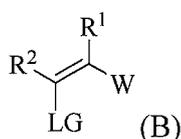
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de anillo A, Y, V¹, V², V³, R^x, R, R¹, R², W y m son como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula A:



en la que cada uno de anillo A, R^x, Y, V¹, V², V³ y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula Z; y

- 30 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula A con una olefina de fórmula B:



en la que:

LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃; y

cada uno de R, W, R¹ y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula Z;
 en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para formar un compuesto de fórmula Z.

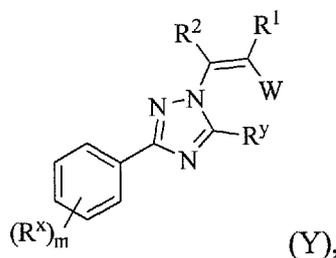
5 Tal como se ha descrito anteriormente, se acopla un compuesto de fórmula A con intermedio B mediante una
 reacción de adición/eliminación 1,4 nucleófila. En algunas realizaciones, se acopla un compuesto de fórmula A con
 intermedio B en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida. Las bases estéricamente impedidas
 adecuadas incluyen bases de amina terciaria. En algunas realizaciones, una base estéricamente impedida adecuada
 incluye bases de amina secundaria estéricamente impedidas. En algunas realizaciones, la base nucleófila
 10 estéricamente impedida se selecciona entre 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-
 eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), N, N-diciclohexilmetilamina, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina,
 quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD), trifenilfosfina,
 tri-*tert*-butilfosfina y triciclohexilfosfina. En algunas realizaciones, la base nucleófila estéricamente impedida es 1,4-
 diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO). En algunas realizaciones, la base nucleófila estéricamente impedida es 1,8-
 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

15 En algunas realizaciones, la base estéricamente impedida es una fosfina. En algunas de dichas realizaciones, la
 base estéricamente impedida es trifenilfosfina.

20 En algunas realizaciones, la etapa (b) anterior se realiza a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a
 aproximadamente 100 °C. En algunas realizaciones, la etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente
 0 °C. En algunas realizaciones, la etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En algunas
 realizaciones, la etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, la
 etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente 100 °C.

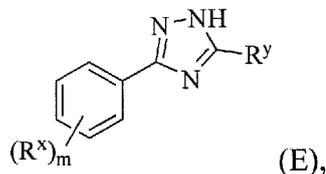
25 Un experto en la materia reconocerá que la reacción de adición/eliminación 1,4 nucleófila de un compuesto de
 fórmula A e intermedio B requiere el uso de un disolvente orgánico polar aprótico. Los disolventes orgánicos polares
 apróticos adecuados incluyen éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y *tert*-butil éter de metilo (MTBE) y
 amidas, tales como dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMA). Un experto en la materia es capaz de
 seleccionar el disolvente adecuado para la temperatura de reacción deseada.

Los inventores también desvelan un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula Y:

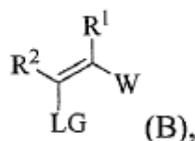


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R, R^x, R^y, R¹, R², W y m son como se ha
 definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

30 (a) proporcionar un compuesto de fórmula E:



en la que cada uno de R^x, R^y y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula Y; y
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula E con una olefina de fórmula B:



35 en la que:

LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃; y
 cada uno de R, W, R¹ y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula Y,

en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para formar un compuesto de fórmula Y.

Tal como se ha descrito anteriormente, se acopla un compuesto de fórmula E con un intermedio B mediante una reacción de adición/eliminación 1,4 nucleófila. En algunos ejemplos, se acopla un compuesto de fórmula E con un intermedio B en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida. Las bases estéricamente impedidas adecuadas incluyen bases de amina terciaria. En algunos ejemplos, una base estéricamente impedida adecuada incluye bases de amina secundaria estéricamente impedidas. En algunos ejemplos, la base nucleófila estéricamente impedida se selecciona entre 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), N,N-diciclohexilmetilamina, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD), trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina y triciclohexilfosfina. En algunos ejemplos, la base nucleófila estéricamente impedida es 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO). En algunos ejemplos, la base nucleófila estéricamente impedida es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

En algunos ejemplos, la base estéricamente impedida es una fosfina. En algunos de dichos ejemplos, la base estéricamente impedida es trifenilfosfina.

15 En algunos ejemplos, la etapa (b) anterior se realiza a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. En algunos ejemplos, la etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C. En algunos ejemplos, la etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En algunos ejemplos, la etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C. En algunos ejemplos, la etapa (b) se realiza a una temperatura de aproximadamente 100 °C.

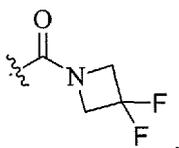
20 Un experto en la materia reconocerá que la reacción de adición/eliminación 1,4 nucleófila de un compuesto de fórmula E e intermedio B requiere el uso de un disolvente orgánico polar aprótico. Los disolventes orgánicos polares apróticos adecuados incluyen éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano y *tert*-butil éter de metilo (MTBE) y amidas, tales como dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMA). Un experto en la materia es capaz de seleccionar el disolvente adecuado para la temperatura de reacción deseada.

25 En algunos ejemplos de un compuesto de fórmula Y, W es -CN. En algunos ejemplos, W es haloalquilo. En algunos de dichos ejemplos, W es -CF₃. En algunos ejemplos, W es -NO₂.

30 En algunos ejemplos, W es -C(=Z)R³. En algunos de dichos ejemplos, Z es O. En algunos ejemplos, W es -C(O)R³, en el que R³ se selecciona entre -OR, -SR o -N(R⁴)₂. En algunos ejemplos, W es -C(O)OR. En algunos ejemplos, W es -C(O)OR, en el que R se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo y *sec*-butilo. En algunos ejemplos, W es -C(O)OCH₃. En algunos ejemplos, W es -C(O)OCH₂CH₃. En algunos ejemplos, W es -C(O)OCH(CH₃)₂.

35 En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂. En algunos ejemplos, W es -(O)NH(R⁴). En algunos ejemplos, W es -C(O)NH₂. En algunos ejemplos, W es -C(=O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R⁵)_n. En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R⁵)_n. En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R⁵)_n. En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno, en el que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R⁵)_n.

45 En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno, en el que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R⁵)_n. En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-5 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno, en el que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R⁵)_n. En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno, en el que el anillo formado de este modo está sustituido con al menos un flúor. En algunos ejemplos, W es -C(O)N(R⁴)₂, en el que ambos grupos R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno, en el que el anillo formado de este modo está sustituido con al menos dos flúor. En algunos ejemplos, W es

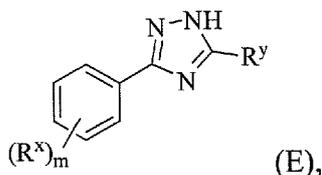


En algunos ejemplos, R¹ es hidrógeno. En algunos ejemplos, R¹ es deuterio. En algunos ejemplos, R² es hidrógeno. En algunos ejemplos, R² es deuterio. En algunos ejemplos, R¹ y R² son cada uno hidrógeno.

5 En algunos ejemplos, m es 1. En algunos ejemplos, m es 2. En algunos de dichos ejemplos, R^x es haloalquilo. En algunos ejemplos, R^x es -CF₃.

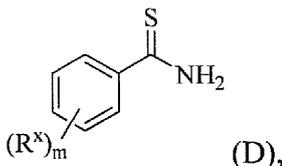
En algunos ejemplos, R^y es hidrógeno.

Los inventores también desvelan un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula E:



en la que R^x, R^y y m son como se ha descrito para un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

10 (a) proporcionar un compuesto de fórmula D:

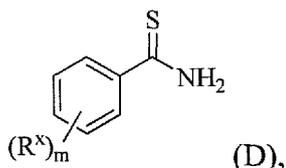


en la que cada uno de R^x y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula E; y
(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula D para formar un compuesto de fórmula E.

15 En algunos ejemplos, las condiciones eficaces para formar un compuesto de fórmula D incluyen un equivalente de hidrazina. Por lo tanto, en algunos ejemplos, la etapa (b) del procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula E incluye hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula D con un equivalente de hidrazina para formar el compuesto de fórmula E. En algunos ejemplos, se hace reaccionar el intermedio D con hidrato de hidrazina para proporcionar un compuesto de fórmula E. En algunos ejemplos, el intermedio D se hace reaccionar con una forma protegida de hidrazina tal como *tert*-butil carboxilato de hidrazina y posteriormente se desprotege para proporcionar el intermedio D.

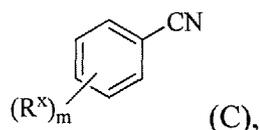
20 Un experto habitual en la materia reconocerá que la adición de hidrazina al intermedio D requiere un disolvente orgánico polar aprótico. Los disolventes orgánicos polares apróticos adecuados incluyen éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano y *tert*-butil éter de metilo (MTBE), alcoholes, tales como alcohol isopropílico y amidas, tales como dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMA). Un experto en la materia es capaz de seleccionar el disolvente adecuado para la temperatura de reacción deseada.

25 Los inventores también desvelan un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula D:



en la que R^x y m son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

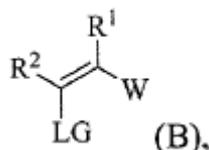
30 (a) proporcionar un compuesto de fórmula C:



en el que cada uno de R^x y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula D; y
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula C para formar un compuesto de fórmula D.

5 Tal como se ha descrito anteriormente, el intermedio C se trata con una sal de tiolato para proporcionar el intermedio D. En algunas realizaciones, la sal de tiolato es tiolato sódico. Un experto en la materia reconocerá que la reacción del intermedio C con una sal de tiolato requiere el uso de un disolvente polar aprótico. Los disolventes polares apróticos adecuados incluyen éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y *terc*-butil éter de metilo (MTBE).

Los inventores también desvelan un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula B:



10 en la que:

LG es halógeno, $-\text{OSO}_2\text{R}$ u $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; y
 cada uno de R , R^1 , R^2 y W son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula Z,

que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula F:

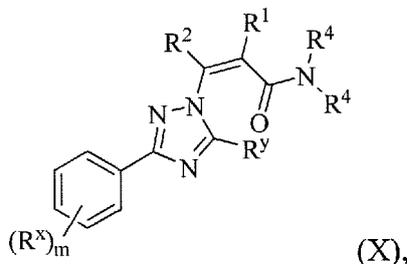


en el que cada uno de R^2 y W es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula B; y
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula F para formar un compuesto de fórmula B.

20 Tal como se ha descrito anteriormente, en algunos ejemplos del intermedio B, LG es un halógeno. En algunos de dichos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula F con una sal de haluro. En algunos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula F con haluro de sodio. En algunos de dichos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula F con yoduro de sodio. En algunos ejemplos, se trata el intermedio F con una sal de haluro en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados incluyen tanto ácidos minerales como ácidos orgánicos. En algunos ejemplos, se trata el intermedio F con una sal de haluro y un ácido orgánico, tal como ácido acético. En algunos ejemplos, se trata el intermedio F con yoduro de sodio en presencia de ácido acético para proporcionar un compuesto de fórmula B.

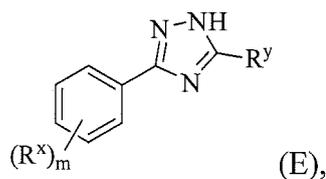
25 Un experto en la materia reconocerá que la adición de una sal de haluro al intermedio F requiere un disolvente orgánico polar aprótico. Los disolventes orgánicos polares apróticos adecuados incluyen éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y *terc*-butil éter de metilo (MTBE).

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula X:

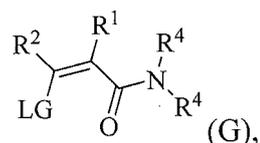


30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R , R^x , R^y , R^1 , R^2 , R^4 y m es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula E:



en la que cada uno de R^x , R^y y m son como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula X; y
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula E con una olefina de fórmula G:

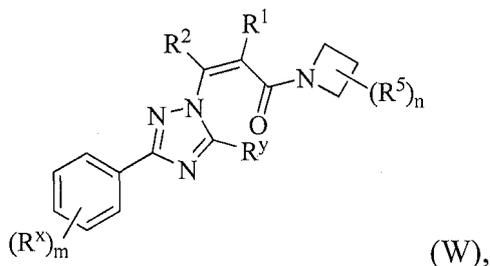


5 en la que:

LG es halógeno, $-\text{OSO}_2\text{R}$ u $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; y
 cada uno de R , R^1 , R^2 y R^4 son como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula X,

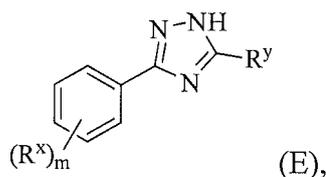
en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para formar un compuesto de fórmula X.

10 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula W:



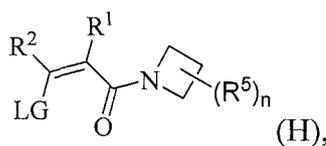
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R , R^x , R^y , R^1 , R^2 , R^5 , m y n es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula E:



15

en la que cada uno de R^x , R^y y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula W; y
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula E con una olefina de fórmula H:

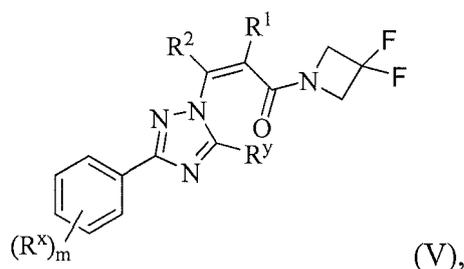


en la que:

20 LG es halógeno, $-\text{OSO}_2\text{R}$ u $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; y
 cada uno de R , R^1 , R^2 , R^5 y n es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula W,

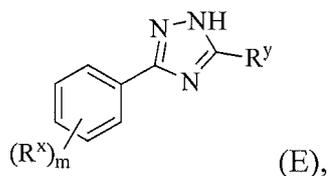
en presencia d una base nucleófila estéricamente impedida para formar un compuesto de fórmula W.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula V:



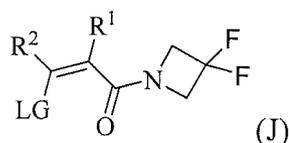
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R, R^x, R^y, R¹, R² y m es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula E:



5

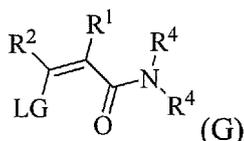
en la que cada uno de R^x, R^y y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V; y
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula E con una olefina de fórmula J:



en la que:

- 10 LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃; y
 cada uno de R, R¹ y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V,
 en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para formar un compuesto de fórmula V.

Los inventores también desvelan un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula G:

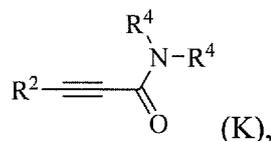


15 en la que:

LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃; y
 cada uno de R, R¹, R² y R⁴ es como se ha descrito en el presente documento con respecto a un compuesto de fórmula Z,

que comprende las etapas de:

- 20 (a) proporcionar un compuesto de fórmula K:

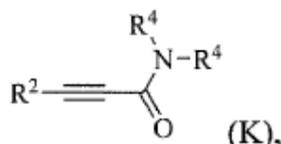


en la que cada uno de R² y R⁴ es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula G; y
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula K para formar un compuesto de fórmula G.

25 Tal como se ha descrito anteriormente, en algunos ejemplos del intermedio G, LG es un halógeno. En algunos de dichos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula K con una sal de haluro. En algunos ejemplos, se trata un

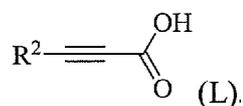
- compuesto de fórmula K con haluro sódico. En algunos de dichos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula K con yoduro sódico. En algunos ejemplos, se trata el intermedio K con una sal de haluro en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados incluyen tanto ácidos minerales como ácidos orgánicos. En algunos ejemplos, se trata el intermedio K con una sal de haluro y un ácido orgánico tal como ácido acético. En algunos ejemplos, se trata el intermedio K con yoduro sódico en presencia de ácido acético para proporcionar un compuesto de fórmula G.

Los inventores también desvelan un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula K:



en la que cada uno de R^2 y R^4 es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

- 10 (a) proporcionar un compuesto de fórmula L:

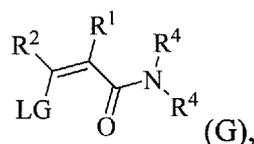


en la que R^2 es hidrógeno, deuterio, tritio o halógeno; y

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula L con $\text{HN}(\text{R}^4)_2$, en la que cada R^4 es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula K, para formar un compuesto de fórmula K.

- 15 En algunos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula L con un agente de acoplamiento de amida en presencia de $\text{HN}(\text{R}^4)_2$ para formar un compuesto de fórmula K. Los agentes de acoplamiento de amida incluyen HOBt, HOAt, HAMDU, HAMTU, PyBOP, PyBrOP, TBTU, HATU y T3P. Un experto habitual en la materia reconocerá que el uso de dichos reactivos de acoplamiento de amida requiere el uso de una base. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilpiridina (DMAP) y similares.
- 20 En algunos ejemplos, se hace reaccionar un compuesto de fórmula L con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, para formar un cloruro de acilo, que se hace reaccionar después con $\text{HN}(\text{R}^4)_2$ para formar un compuesto de fórmula K.

Los inventores también desvelan un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula G:



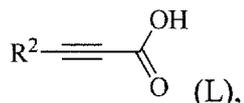
- 25 en la que:

LG es halógeno, $-\text{OSO}_2\text{R}$ u $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; y

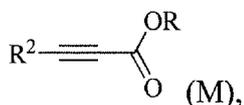
cada uno de R, R^1 , R^2 y R^4 es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z,

que comprende las etapas de:

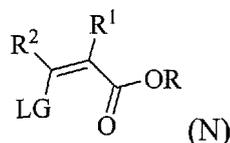
- (a) proporcionar un ácido propargílico de fórmula L:



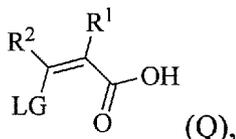
- 30 en la que R^2 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula G;
- (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula L con un alcohol que tiene la fórmula HO-R para formar un éster propargílico de fórmula M:



en la que cada uno de R y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula G;
(c) hacer reaccionar dicho éster propargílico de fórmula M para formar un compuesto de fórmula N:



5 en la que cada uno de R, R¹, R² y LG es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula G;
(d) hidrolizar dicho compuesto de fórmula N para formar un compuesto de fórmula Q:



en la que cada uno de R, R¹, R² y LG es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula G; y
(e) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula Q con HN(R⁴)₂, en la que cada R⁴ es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula G, para formar un compuesto de fórmula G.

10 En algunos ejemplos, se trata un ácido propargílico de fórmula L con un alcohol para formar un éster propargílico de fórmula M. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol e isopropanol. Un experto habitual en la materia reconocerá que la esterificación de un ácido propargílico de fórmula L puede realizarse mediante ácido catalítico. Por lo tanto, en algunos ejemplos, se trata un ácido propargílico de fórmula L con metanol o etanol en presencia de ácido sulfúrico catalítico para proporcionar un éster propargílico de fórmula M.

15 Un experto habitual en la materia reconocerá que dicha esterificación puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C o hasta el punto de ebullición del alcohol. En algunos ejemplos, la esterificación de un ácido propargílico de fórmula L se calienta a reflujo (punto de ebullición del alcohol).

Tal como se ha descrito anteriormente, en algunos ejemplos de un compuesto de fórmula N, LG es un halógeno. En algunos de dichos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula M con una sal de haluro. En algunos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula M con un haluro sódico. En algunos de dichos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula M con yoduro sódico. En algunos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula M con una sal de haluro en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados incluyen tanto ácidos minerales como ácidos orgánicos. En algunos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula M con una sal de haluro y un ácido orgánico tal como ácido acético. En algunos ejemplos, se trata un compuesto de fórmula M con yoduro sódico en presencia de ácido acético para proporcionar un compuesto de fórmula N.

20

25

En algunos ejemplos, se hidroliza el éster de un compuesto de fórmula N en el ácido acrílico. Las condiciones de hidrólisis adecuadas son conocidas por los expertos en la materia e incluyen hidróxidos, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de cesio en presencia de agua. Un experto habitual en la materia reconocerá que dicha hidrólisis puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C. En algunos ejemplos, se calienta a reflujo la hidrólisis de un acrilato de fórmula N.

30

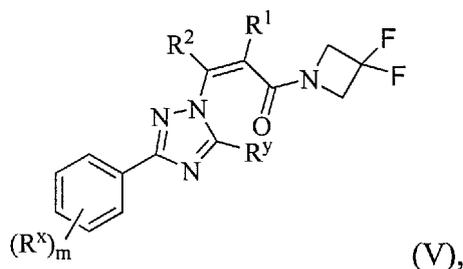
En algunos ejemplos, se hace reaccionar un ácido acrílico de fórmula Q con HN(R⁴)₂ para formar un compuesto de fórmula G. En algunos ejemplos, se trata un ácido acrílico de fórmula Q con un agente de acoplamiento de amida en presencia de HN(R⁴)₂ para formar un compuesto de fórmula G. Los agentes de acoplamiento de amida adecuados incluyen HOBt, HOAt, HAMDU, HAMTU, PyBOP, PyBrOP, TBTU, HATU y T3P. Un experto habitual en la materia reconocerá que el uso de dichos reactivos de acoplamiento de amida requiere el uso de una base. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilpiridina (DMAP) y similares.

35

En algunos ejemplos, se hace reaccionar un compuesto de fórmula Q con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, para formar un cloruro de acilo, que se hace reaccionar después con HN(R⁴)₂ para formar un compuesto de fórmula G.

40

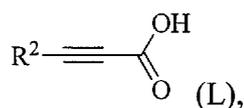
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R, R^x, R^y, R¹, R² y m es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

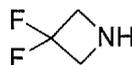
(a) proporcionar un compuesto de fórmula L:

5



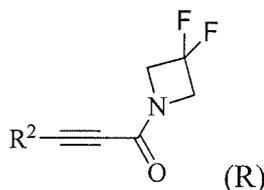
en la que R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V;

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula L con



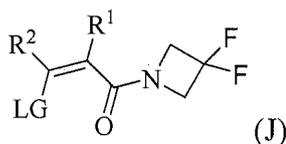
para formar un compuesto de fórmula R:

10



en la que R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V;

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula R para proporcionar un compuesto de fórmula J:



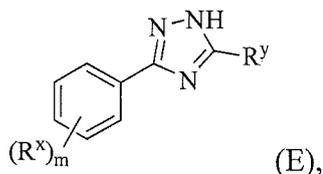
en la que:

15

LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃; y

cada uno de R, R¹ y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V; y

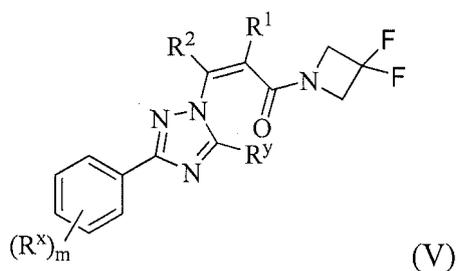
(d) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula J con un compuesto de fórmula E:



20

en la que cada uno de R^x, R^y y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V, en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para proporcionar un compuesto de fórmula V.

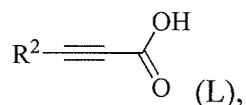
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar un compuesto de fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R, R^x, R^y, R¹, R² y m es como se ha definido anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula Z, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula L:

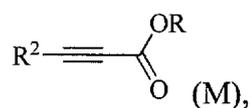
5



en la que R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V;

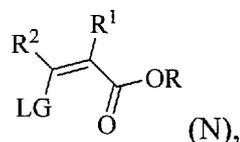
(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula L con un alcohol que tiene la fórmula HO-R para formar un compuesto de fórmula M:

10



en la que cada uno de R y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V,

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula M para proporcionar un compuesto de fórmula N:



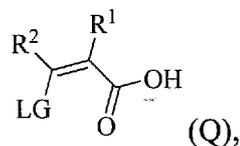
en la que:

15

LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃; y

cada uno de R, R¹ y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V;

(d) hidrolizar dicho compuesto de fórmula N para formar un compuesto de fórmula Q:



en el que LG es halógeno, -OSO₂R u -OSO₂CF₃; y

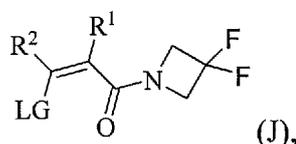
20

cada uno de R, R¹ y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V;

(e) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula Q con



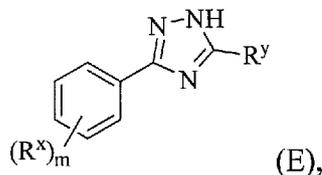
para formar un compuesto de fórmula J:



en la que:

LG es halógeno, $-\text{OSO}_2\text{R}$ u $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; y cada uno de R, R¹ y R² es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V; y

(f) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula J con un compuesto de fórmula E:



5 en la que cada uno de R^x, R^y y m es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula V, en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para proporcionar un compuesto de fórmula V.

Definiciones

10 Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos de manera general anteriormente y que están adicionalmente ilustrados por las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

15 A menos que se especifique de otro modo en la presente memoria descriptiva, la nomenclatura usada en la presente memoria descriptiva sigue generalmente los ejemplos y reglas establecidos en Nomenclature of Organic Chemistry, secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que ejemplifican los nombres de las estructuras químicas y las reglas de nomenclatura de las estructuras químicas. Opcionalmente, puede generarse el nombre de un compuesto usando un programa de nomenclatura química: ACD/ChemSketch, versión 5.09/septiembre de 2001, 20 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

25 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (por ejemplo, como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190) y se producen en forma de racematos, mezclas racémicas y en forma de diastereómeros o enantiómeros individuales, incluyéndose en la presente invención todos los posibles isómeros ópticos.

30 El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, representa un radical hidrocarburo monovalente que es una cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificada o cíclica (incluyendo policiclos condensados, puenteados o espirocondensados). Un grupo alifático puede estar saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero no es aromático. Salvo que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono. Sin embargo, en algunas realizaciones, un grupo alifático contiene 1-10 o 2-8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono y, en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alqueno y alquino lineales o ramificados e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

35 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada. En un aspecto, un grupo alquilo contiene 1-10 o 2-8 átomos de carbono. Alquilo incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo y similares.

40 El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono (es decir, $-\text{CH}=\text{CH}-$). En un aspecto, un grupo alqueno tiene de dos a ocho átomos de carbono e incluye, por ejemplo y sin limitarse a los mismos, etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo y similares. El término "alqueno" abarca radicales que tienen dobles enlaces carbono-carbono en las configuraciones "cis" y "trans" o, como alternativa, las configuraciones "E" y "Z". Si un grupo alqueno incluye más de un doble enlace carbono-carbono, cada doble enlace carbono-carbono es independientemente un doble enlace cis o trans o una mezcla de los mismos.

45 El término "alquino", tal como se usa en el presente documento, significa un radical alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono (es decir, $-\text{C}\equiv\text{C}-$). En un aspecto, un grupo alquilo tiene de dos a ocho átomos de carbono, e incluye, por ejemplo y sin limitarse a los mismos, 1-propinil (propargilo), 1-butinilo y similares.

50 Los términos "cicloalifático", "carbociclilo", "carbociclo" y "carbocíclico", usados solos o como parte de un resto mayor, se refieren a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado, como se describe en el presente documento, que tiene de 3 a 10 miembros, en el que el sistema de anillo alifático

- está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. Los términos "cicloalifático", "carbocíclico", "carbociclo" y "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están condensados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como decahidronaftilo, tetrahidronaftilo, decalino o biciclo[2.2.2]octano.
- El término "cicloalquilo," tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico alifático cíclico saturado que tiene 3-10 miembros. Un cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un cicloalquilo tiene 3-6 carbonos.
- El término "heterocicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo alifático saturado o insaturado en el que al menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. Un heterocicloalquilo puede contener uno o más anillos, que pueden unirse entre sí de un modo colgante o pueden estar condensados. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un sistema de anillo de tres a siete miembros e incluye, por ejemplo y sin limitarse a los mismos, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y similares.
- El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; y un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N sustituido).
- El término "insaturado", tal como se usa en el presente documento, significa un resto que tiene una o más unidades de insaturación.
- El término "halo" o "halógeno", tal como se usa en el presente documento, significa halógeno e incluye, por ejemplo y sin limitarse a los mismos, flúor, cloro, bromo, yodo y similares, en las formas tanto radiactivas como no radiactivas.
- El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alifático que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, haloalquilo se refiere a un grupo alifático perhalogenado. En algunas realizaciones, haloalquilo se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen -CF₃, -CCl₃, -CF₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂(CF₃)₂, -CF₂(CF₃)₂ y similares.
- El término "arilo", solo o en combinación, tal como se usa en el presente documento, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos, que pueden unirse entre sí de un modo colgante o pueden estar condensados. En realizaciones particulares, arilo es de uno, dos o tres anillos. En un aspecto, el arilo tiene de cinco a doce átomos de anillo. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo y acenaftilo. Un grupo "arilo" puede tener de 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi, alquilamino inferior y similares.
- El término "heteroarilo", solo o en combinación, tal como se usa en el presente documento, significa un sistema aromático en el que al menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. Un heteroarilo puede contener uno o más anillos, que pueden unirse entre sí de un modo colgante o pueden estar condensados. En realizaciones particulares, heteroarilo es de uno, dos o tres anillos. En un aspecto, el heteroarilo tiene de cinco a doce átomos de anillo. El término "heteroarilo" abarca grupos tales como triazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, quinolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y similares. Un grupo "heteroarilo" puede tener de 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi, alquilamino inferior y similares.
- Debe entenderse que un experto en la materia puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la invención para proporcionar compuestos que son estables químicamente y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como los procedimientos expuestos a continuación. En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", significa que se reemplazan uno o más hidrógenos del resto designado con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo y, cuando puede sustituirse más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Como alternativa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede estar sin sustituir.
- Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Si un sustituyente a su vez está sustituido con más de un grupo, debe entenderse que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono, siempre que den como resultado una estructura estable. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están alterados de forma sustancial cuando se los somete a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede sustituirse con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede sustituirse con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede sustituirse con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -piridilo que puede sustituirse con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, en el que cada R° puede sustituirse como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede sustituirse como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados de R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\circ_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-\text{OSiR}^\circ_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, o $-\text{SSR}^\circ$ en el que cada R° está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" se sustituye solo con uno o más halógenos y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\circ_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $=\text{NR}^\circ$, $=\text{NOR}^\circ$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{O}-$ y $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\circ)_2)_{2-3}\text{S}-$, en los que cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede sustituirse como se define a continuación o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo sin sustituir de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles próximos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{CR}^\circ_2)_{2-3}\text{O}-$, en los que cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede sustituirse como se define a continuación o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo sin sustituir de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-\text{R}^\circ$, $-(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{haloR}^\circ)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, NH_2 , NHR° , $-\text{NR}^\circ_2$ y NO_2 , en los que cada R° está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" se sustituye solo con uno o más halógenos y es, independientemente, alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ y $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; en los que cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede sustituirse como se define a continuación, $-\text{OPh}$ sin sustituir o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo sin sustituir de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^\dagger , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios forman un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico sin sustituir de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R^\dagger son independientemente halógeno, $-\text{R}^\dagger$, $-(\text{haloR}^\dagger)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\dagger$, $-\text{O}(\text{haloR}^\dagger)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, NH_2 , NHR^\dagger , $-\text{NR}^\dagger_2$ o $-\text{NO}_2$, en los que cada R^\dagger está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" se sustituye solo con uno o más halógenos y es, independientemente, alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se usa en el presente documento, "equivalente de hidrazina" significa un reactivo químico que puede usarse para introducir un resto N-N- en una molécula. Los equivalentes de hidrazina incluyen hidrato de hidrazina así como formas protegidas de hidrazina, tales como *tert*-butil carboxilato de hidrazina.

Como se usa en el presente documento, "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional que se elimina de una molécula durante una reacción química. Los grupos salientes incluyen halógenos, así como grupos sulfonato, tales

como tosilato y mesilato.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas que son compatibles con el tratamiento de pacientes.

Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

En algunas realizaciones, los ácidos inorgánicos ejemplares que forman sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales ácidas metálicas tales como monohidrógenoortofosfato de sodio e hidrógenosulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono, di y tricarboxílicos. Son ilustrativos de dichos ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Pueden formarse sales tanto mono como diácidas y dichas sales pueden existir en forma tanto hidratada, como solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácido de los presentes compuestos son más solubles en agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos y en general muestran mayores puntos de fusión en comparación con sus formas de base libre.

En algunas realizaciones, las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se forman más adecuadamente a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, aquellas formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico y ácidos orgánicos por ejemplo ácido succínico, maleico, acético o fumárico.

Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de fórmula I para su uso en laboratorio o para la posterior conversión en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. También están incluidas dentro del ámbito de la invención las sales de adición de base (tal como sales de sodio, de potasio y de amonio), solvatos e hidratos de los compuestos de la invención. La conversión de una determinada sal de un compuesto en la sal deseada de un compuesto se logra aplicando técnicas habituales, bien conocidas por un experto en la materia.

Una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos ácidos representados por la fórmula I o uno cualquiera de sus intermedios. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, los hidróxidos de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina o amoniaco. La selección de la sal adecuada puede ser importante para que una funcionalidad éster, en caso de haberla, no se hidrolice en otra parte de la molécula. Los criterios de selección para la sal adecuada serán conocidos por un experto en la materia.

Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquiloC}_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Salvo que se indique de otra forma, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todos los isómeros ópticos (por ejemplo, formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, Los isómeros estereoquímicos sencillos, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos

están dentro del ámbito de la invención. Salvo que se indique de otra forma, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del ámbito de la invención.

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que se distinguen solamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos producidos por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio o de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C están dentro del ámbito de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de una molécula individual que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Esto incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (*cis/trans*) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imagen especular uno del otro (diastereómeros).

El término "tratar" o "tratamiento" significa aliviar uno o más síntomas, eliminar la causa de uno o más síntomas, bien de manera temporal o permanente, o evitar o retrasar la aparición de uno o más síntomas asociados con un trastorno o afección.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que es eficaz en el tratamiento o la disminución de la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno o afección.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersantes, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el principio activo con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se puede administrar a un paciente. Un ejemplo de tal vehículo es el aceite farmacéuticamente aceptable típicamente usado para administración parenteral. Los transportadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica.

Al presentar los elementos desvelados en el presente documento, los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho" pretenden significar que son uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que tiene" y "que incluye" pretenden ser de final abierto y significar que pueden ser elementos adicionales que no sean los elementos enumerados.

Formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Otra realización de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. La cantidad de un compuesto en una composición de la invención es una cantidad que es eficaz para inhibir de manera medible la CRM 1 en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, se formula una composición de la invención para la administración a un paciente que necesite la composición. El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, significa un animal. En algunas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente de veterinario (es decir, un paciente mamífero no humano). En algunas realizaciones, el paciente es un perro. En otras realizaciones, el paciente es un ser humano.

La expresión "vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable", se refiere a un vehículo, adyuvante o excipiente no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con la que se formula. Los vehículos, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intramuscular, intravenosa e intradérmica), por pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones proporcionados se pueden administrar por vía intravenosa y/o por vía intraperitoneal.

El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento, incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas en la materia que usan agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de

suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril inyectable o una suspensión en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico por vía parenteral, por ejemplo, una solución en 1,3- butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, aunque no de forma limitativa, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas y soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. En algunas realizaciones, una formulación oral proporcionada se formula para liberación inmediata o liberación sostenida/retardada. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración bucal o sublingual, incluyendo comprimidos, pastillas para chupar y pastillas. Un compuesto proporcionado también puede estar en forma microencapsulada.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en la forma de supositorios para la administración rectal. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles mediante administración tópica, incluyendo las enfermedades de los ojos, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede llevar a cabo en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos por vía tópica.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular como suspensiones micronizadas o en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosoles nasales o inhalación.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración intraperitoneal.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales del vehículo para producir una composición en una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. En una realización, se formula una composición de manera que una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe la composición. En otra realización, la dosificación es desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco en particular. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día.

También debería entenderse que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, el estado de salud general, sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el juicio del médico que lo está tratando y la gravedad de la enfermedad en particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto en particular en la composición.

En algunas realizaciones, la composición adicionalmente incluye uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula descrita en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían presentarse en unos niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 al 100 %, y más preferentemente entre aproximadamente el 5 al 95 % de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, de los compuestos de la presente invención. Como alternativa, los agentes adicionales pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclada junto con un compuesto de la invención en una única composición.

Tras mejorar la afección de un paciente, se puede administrar, si fuera necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel al que se mantenga la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un

tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Usos de compuestos y de composiciones farmacéuticamente aceptables

5 Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de la CRM1 y son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de uno o más trastornos asociados con la actividad de CRM1. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal o composición farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por CRM1 que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención, o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos y las composiciones descritas en el presente documento también se pueden administrar a las células en 10 el cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluyendo los descritos a continuación en el presente documento.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de CRM1 se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de CRM1 se exponen en los ejemplos.

15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno o afección mediada por CRM1" o "trastorno o afección asociada a la actividad de CRM1" se refiere a cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que CRM1 desempeña un papel. Por consiguiente, cualquier realización de la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que CRM1 desempeña un papel. Los inventores también desvelan un compuesto descrito en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar una enfermedad asociada a la expresión o actividad de p53, 20 p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, proteínas FOXO, COX-2 en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal o composición farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada de un trastorno proliferativo (por ejemplo, cáncer), un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una infección vírica, un trastorno oftalmológico o un trastorno neurodegenerativo, comprendiendo el procedimiento la administración, a un paciente que lo necesite, de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención. También se describe un procedimiento para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer. Los ejemplos específicos de los trastornos anteriores se exponen en detalle a 25 30 continuación.

Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mielomas, síndrome mielodisplásico y mieloproliferativo) y tumores sólidos (carcinomas tales como de próstata, de mama, de pulmón, de colon, de páncreas, de riñón, de ovario, así como de tejido blando y osteosarcomas y tumores del estroma). El cáncer de mama (CM) puede incluir, cáncer de 35 mama de tipo basal (CMTB), el cáncer de mama triple negativo (CMTN) y el cáncer de mama que es tanto CMTB como CMTN. Además, el cáncer de mama puede incluir carcinoma ductal invasivo o no invasivo o carcinoma lobular, carcinoma tubular, medular, mucinoso, papilar, cribiforme de la mama, cáncer de mama en hombres, cáncer de mama recurrente o metastásico, tumor filodes de mama, enfermedad de Paget del pezón.

Los trastornos inflamatorios que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad degenerativa de las articulaciones, lupus sistémico, esclerosis sistémica, síndromes de vasculitis (de vasos pequeños, medianos y grandes), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de colon irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, septicemia, psoriasis y otros trastornos inflamatorios dermatológicos (tales como eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, escleroderma, psoriasis y dermatosis con componentes inflamatorios agudos, pénfigo vulgar, perfigoide ampoloso, dermatitis alérgica) y síndromes urticariales. En algunas realizaciones, el trastorno o afección asociado con la actividad de CRM1 es esclerosis múltiple, síndrome de colon irritable, artritis reumatoide, psoriasis u otros trastornos inflamatorios dermatológicos. 40 45

Las enfermedades víricas que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones por coxsackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección primaria por VHS-1 (por ejemplo, gingivoestomatitis en niños, tonsilitis y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección latente por VHS-1 (por ejemplo, herpes labial y calenturas), infección primaria por VHS-2, infección latente por VHS-2, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma de efusión primaria, SIDA, gripe, síndrome de Reye, sarampión, encefalomiелitis postinfecciosa, paperas, lesiones epiteliales hiperplásicas (por ejemplo, verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciforme, carcinoma de cuello de útero, carcinomas epidermoides, laringitis aguda, neumonía, bronquiolitis, resfriado, poliomiелitis, rabia, síndrome de tipo gripal, bronquiolitis aguda con pulmonía, rubéola, rubéola congénita, varicela y herpes zóster. Las enfermedades víricas que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente invención también incluyen infecciones víricas crónicas, incluyendo hepatitis B y hepatitis C. 50 55 60

Los trastornos oftalmológicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular asociada con la edad (formas húmedas y secas), degeneración macular disciforme de la vejez, edema macular quistoide, edema palpebral, edema de retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmítis, 5 panoftalmítis, oftalmía metastásica, coroiditis, daño del epitelio pigmentario retiniano, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada a hipoxia o isquemia, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroide polipoidal, proliferación angiomasosa retiniana, oclusión de la arteria retiniana, oclusión de la vena retiniana, enfermedad de Coats, 10 vitreorretinopatía exudativa hereditaria, arteritis de Takayasu (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada al interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, deficiencia de células madre epiteliales de la córnea o cataratas.

Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar mediante un compuesto de la invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington y esclerosis lateral 15 amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig). En algunas realizaciones, el trastorno o afección asociado con la actividad de CRM1 es ELA.

Los compuestos y las composiciones descritas en el presente documento también se pueden usar para tratar trastornos de crecimiento tisular anómalo y fibrosis incluyendo cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, 20 cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomerulonefritis y otros trastornos renales.

Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento también se pueden usar para tratar trastornos relacionados con la ingesta de alimento, tales como obesidad e hiperfagia. En algunas realizaciones, el 25 trastorno o afección asociado con la actividad de CRM1 es la obesidad.

En algunas realizaciones, el trastorno o afección asociado con la actividad de CRM1 es distrofia muscular, artritis, por ejemplo, artrosis y artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lesión cerebral traumática, lesión de la médula 30 espinal, septicemia, enfermedad reumática, aterosclerosis por cáncer, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, nefropatía por leptospirosis, glaucoma, retinopatía, envejecimiento, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, desgaste muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso en el crecimiento del feto, hipercolesterolemia, cardiopatía, insuficiencia cardíaca crónica, lesión por isquemia/reperusión, accidente cerebrovascular, aneurisma cerebral, angina de pecho, neumopatía, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjogren, enfermedad de la membrana hialina, nefropatía, glomerulopatía, hepatopatía de alcohólico, enfermedades intestinales, endometriosis peritoneal, dermatopatías, sinusitis nasal, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, tuberculosis, asma, enfermedad de Crohn, 35 colitis, alergia ocular, apendicitis, enfermedad de Paget, pancreatitis, periodontitis, endometriosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pulmonar, enfermedades inducidas por sílice, apnea del sueño, SIDA, VIH-1, enfermedades autoinmunitarias, síndrome antifosfolípido, lupus, nefritis por lupus, fiebre mediterránea hereditaria, síndrome de fiebre periódica hereditario, enfermedades de estrés psicosocial, enfermedades neuropatológicas, polineuropatía amiloidótica hereditaria, neuropatía inflamatoria, enfermedad de Parkinson, 40 esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, cataratas o pérdida de audición.

En otras realizaciones, el trastorno o afección asociado con la actividad de CRM1 es un traumatismo craneal, uveítis, dolor inflamatorio, asma inducido por alérgenos, asma no inducido por alérgenos, nefritis glomerular, colitis ulcerosa, 45 enterocolitis necrotizante, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Mucke-Wells (amiloidosis con urticaria y sordera), urticaria familiar por frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), síndrome de Blau, artritis piogénica estéril, piodermia gangrenosa, acné (PAPA), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), hemorragia subaracnoidea, enfermedad del riñón poliquístico, trasplante, trasplante de órgano, trasplante de tejido, 50 síndrome mielodisplásico, inflamación inducida por irritantes, inflamación inducida por irritantes vegetales, inflamación inducida por aceite de hiedra venenosa/urushiol, inflamación inducida por irritantes químicos, inflamación inducida por picadura de abeja, inflamación inducida por picadura de insecto, quemaduras solares, quemaduras, dermatitis, endotoxemia, lesión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria agua, hepatitis por alcoholismo o lesiones en riñón causadas por infecciones de parásitos.

En otra realización, un compuesto o composición descrita en el presente documento para tratar alergias y trastornos 55 respiratorios, incluyendo asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el 60 tratamiento de un trastorno o afección asociada con la actividad de CRM1. Los inventores también desvelan un uso

de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, de las proteínas FOXO o COX-2 en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier cáncer y/o trastornos neoplásicos, angiogénesis, trastornos autoinmunitarios, trastornos y/o enfermedades inflamatorias, epigenéticas, trastornos y/o enfermedades hormonales, enfermedades víricas, trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas y trastornos oftalmológicos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en un procedimiento para inhibir la CRM1 en una muestra biológica o en un paciente que comprende poner en contacto la muestra biológica con, o administrar al paciente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Trastornos neoplásicos

Se puede usar un compuesto o composición descrita en el presente documento para tratar un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento o replicación autónomos, por ejemplo, un estado o afección anómala caracterizada por un crecimiento proliferativo de células, benigno o maligno. Los trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma (por ejemplo, de tejido blando), osteosarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores que surgen de la próstata, del cerebro, del hueso, del tracto gastrointestinal, del pulmón, de la mama, del ovario, del cuello uterino, del páncreas, del riñón, de cabeza y cuello y de origen hepático), trastornos neoplásicos hematopoyéticos (por ejemplo, leucemias, linfomas, mieloma y otros trastornos de células plasmáticas malignas) y tumores metastásicos. En una realización, el cáncer a tratar se selecciona de cáncer de mama, de ovario, de cuello uterino, de tracto gastrointestinal, de próstata, de colon, de pulmón, de riñón, de cerebro, de hígado y de páncreas. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

En una realización, el trastorno neoplásico es un cáncer de mama de tipo basal (CMTB). Los CMTB suponen hasta el 15 % de los cánceres de mama (CM) y son normalmente cáncer de mama triple negativo (CMTN), caracterizados por la ausencia del receptor de estrógenos (RE), del receptor de progesterona (RP) y la amplificación de HER-2. En una realización específica, el cáncer de mama es CMTN. Además, la mayoría de los CM asociados al BRCA1 son CMTB y CMTN, que expresan citoqueratinas basales y EGFR. El CMTB se caracteriza por un fenotipo agresivo, alto grado histológico, y malos resultados clínicos con altas tasas de recurrencia y de metástasis.

Terapias de combinación

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra junto con un "segundo" agente terapéutico o tratamiento adicional. La elección del segundo agente terapéutico se puede hacer a partir de cualquier agente que se use típicamente en monoterapia para tratar la enfermedad o afección indicada. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "administrados juntos" y los términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de manera simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una única forma de dosificación unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una única forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de la fórmula I, un agente terapéutico adicional y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, en la que se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz si no se administrase el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que sería su cantidad eficaz si no se administrase el compuesto de la invención. De este modo, los efectos secundarios indeseados asociados a altas dosis de cualquier agente se pueden minimizar. Otras posibles ventajas (incluyendo, sin limitación, los regímenes de dosificación mejorados y/o el reducido coste del fármaco) serán evidentes para los expertos en la materia.

Los tratamientos de cáncer adicionales ejemplares incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas tales como terapia con anticuerpos, inhibidores de cinasa, inmunoterapia y terapia hormonal, terapia epigenética, inhibidores de proteosoma y terapia antiangiogénica. Los ejemplos de cada uno de estos tratamientos se proporcionan a continuación.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos usados en terapia de cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, derivados de purina y pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triacenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinoína, alretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentan, belotecán, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carboquona, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino,

cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglucid, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracil (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, irofulven, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorrubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, manosulfán, masoprocol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarrubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, sitimagene ceradenovec, strataplatin, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triaziquona, trietilenomelamina, triplatin, tretinoína, treosulfan, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicia y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

15 Dado que algunos fármacos funcionan mejor juntos que separados, a menudo se dan dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se usan dos o más agentes quimioterapéuticos como quimioterapia de combinación. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos (incluyendo la quimioterapia de combinación) se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

20 La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de moléculas pequeñas son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos sobre proteínas mutadas, sobreexpresadas o críticas de otra manera en una célula cancerosa. Los ejemplos prominentes son los inhibidores de tirosina cinasa tales como axitinib, bosutinib, cediranib, desatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib y también inhibidores de cinasa dependientes de ciclina tales como alvocidib y seliciclib. La terapia de anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une de manera específica a una proteína sobre la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (Herceptin®) típicamente usado en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab típicamente usados en una variedad de neoplasias de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen aflibercept y denileucina diftotox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, Gleevec (Vignari y Wang 2001).

35 La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos como "dispositivos de inicio" que se pueden unir a los receptores de superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea a un tumor. Los radionucleidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, los RGD) eventualmente eliminan a la célula cancerosa si el nucleido se descompone en las proximidades de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

40 La terapia antiangiogénica puede incluir inhibidores de cinasa dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) tal como sunitinib, sorafenib o anticuerpos monoclonales o "señuelos" de receptores para VEGF o el receptor de VEGF incluyendo bevacizumab o VEGF-Trap, o talidomida o sus análogos (lenalidomida, pomalidomida), o agentes dirigidos a dianas angiogénicas no de VEGF tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), las angiopoyetinas o angiostatina o endostatina.

Las terapias epigenéticas incluyen inhibidores de enzimas que controlan modificaciones epigenéticas, específicamente las metiltransferasas del ADN y las histona deacetilasas, que han demostrado efectos antitumorales prometedores para algunas neoplasias, así como oligonucleótidos antisentido y ARNs.

45 La inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir que el propio sistema inmunitario del paciente combata el tumor. Los procedimientos contemporáneos que generan una respuesta inmunitaria frente a tumores incluyen la inmunoterapia de BCG intravesicular para el cáncer superficial de vejiga, la vacuna Provenge del cáncer de próstata y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.

50 El alotrasplante de células madre hematopoyéticas se puede considerar una forma de inmunoterapia, dado que las células inmunológicas del donante a menudo atacan al tumor en un efecto de injerto frente a tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

55 Los agentes de terapia hormonal incluyen la administración de agonistas de hormonas o antagonistas de hormonas e incluye retinoides/ácido retinoico, compuestos que inhiben el estrógeno o la testosterona, así como la administración de progestágenos.

La descripción anterior describe de manera general la presente invención. Se puede lograr un entendimiento más completo por medio de los siguientes ejemplos específicos. Estos ejemplos se describen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLIFICACIÓN

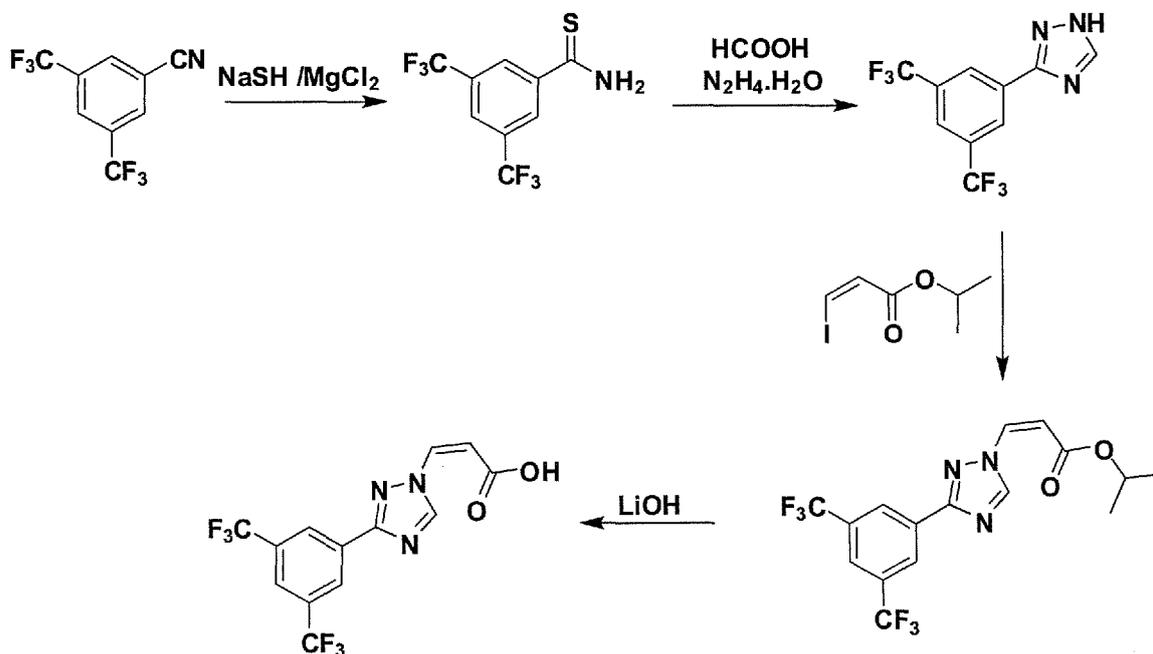
Abreviaturas

	atm	Atmósfera
	ac.	Acuoso
5	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	CDI	N,N'-carbonildiimidazol
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	DCC	N,N-diciclohexilcarbodiimida
10	DCM	diclorometano
	DBU	diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano
	DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
15	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPF	difenilfosfinoferroceno
	EA	Acetato de etilo
	EDCI	clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
20	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	equiv.	equivalente o equivalentes
	Et ₂ O	dietiléter
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
25	EtI	Yodoetano
	Et	Etilo
	Fmoc	9-fluorenilmetiloxycarbonilo
	CG	Cromatografía de gases
	h	hora u horas
30	HetAr	Heteroarilo
	HOBt	N-Hidroxibenzotriazol
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	LAH	Hidruro de litio y aluminio
35	CLEM	Cromatografía líquida espectrometría de masas
	MCPBA	Ácido m-cloroperbenzoico
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	min	Minutos
40	Mel	Yodometano
	MeMgCl	Cloruro de metil magnesio
	Me	Metilo
	NaOAc	Acetato de sodio
	RMN	Resonancia magnética nuclear
45	NMP	N-metilpirrolidinona
	o.n.	Durante una noche
	RT	Temperatura ambiente o tiempo de retención
	T3P	Anhídrido propilfosfónico
	TEA	Trietilamina
50	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa fina

A lo largo de la siguiente descripción de los procedimientos debe entenderse que, cuando sea adecuado, se añadirán y posteriormente retirarán grupos protectores adecuados de los diversos reactivos e intermedios de un modo que será fácilmente comprensible para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos habituales para usar dichos grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). También debe entenderse que puede llevarse a cabo una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente por manipulación química en cualquier producto final o intermedio en la ruta sintética hacia el producto final, estando limitado el tipo de transformación posible únicamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en ese estado con las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán fácilmente dichas incompatibilidades inherentes y los modos para evitarlas llevando a cabo transformaciones adecuadas y etapas sintéticas en un orden adecuado. A continuación, se proporcionan ejemplos de las transformaciones y debe

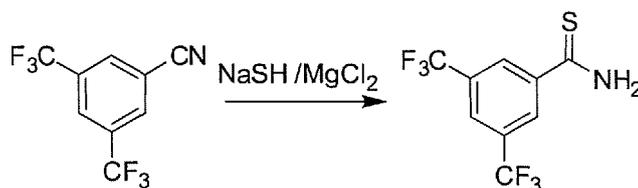
entenderse que las transformaciones descritas no se limitan solo a los sustituyentes o grupos genéricos para los cuales se ejemplifican las transformaciones. Se proporcionan referencias y descripciones en otras transformaciones adecuadas en "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Se describen referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", March, 4^a ed. McGraw Hill (1992) u "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas de purificación de productos finales e intermedios incluyen, por ejemplo, cromatografía en columna o en placa rotatoria normal y en fase reversa, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que serán fácilmente comprensibles para el experto en la materia. Las definiciones de sustituyentes y grupos son como se describen para la fórmula I, salvo que se definan de forma diferente. La expresión "temperatura ambiente" debe significar, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25 °C. El término "reflujo" debe significar, a menos que se indique otra cosa, en referencia a un disolvente, una temperatura igual o superior al punto de ebullición del disolvente.

Ejemplo de referencia 1: Síntesis del Intermedio ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)acrilico.



15

Síntesis de 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida:

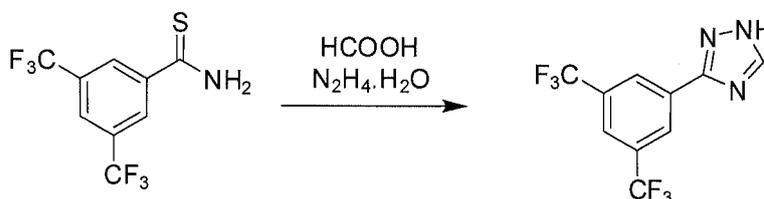


20

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l con una solución de 3,5-bis(trifluorometil)benzonitrilo (200 g) en DMF (1 l). Después, se trató la solución con NaSH (123,7 g, 2,0 equiv.) y MgCl₂ (186,7 g, 1,0 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción a RT durante 3 horas. La mezcla se vertió en una suspensión de hielo-agua (10 l) y se extrajo el compuesto con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando 205 g de la 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida en bruto deseada (rendimiento: 90 %), que se usó sin purificar en la etapa siguiente.

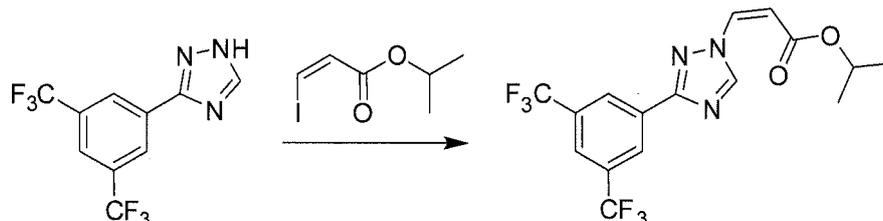
25

Síntesis de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)acrilico:



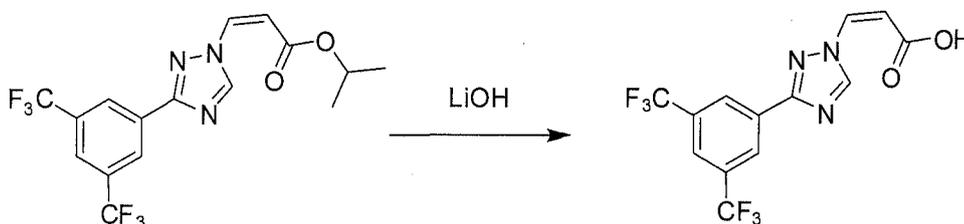
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l con una solución de 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (205,65 g) en DMF (1,03 l). Se añadió hidrazina (73,2 ml, 2,0 equiv.) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. Se añadió HCOOH (1,03 l) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante 3 horas. Después de dejarla enfriar a RT, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (7 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 180 g del compuesto en bruto. Este material en bruto se agitó con éter de petróleo (3 x 500 ml), se filtró y se secó para obtener 160 g de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol obtenido en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento: 75 %).

10 Síntesis de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:



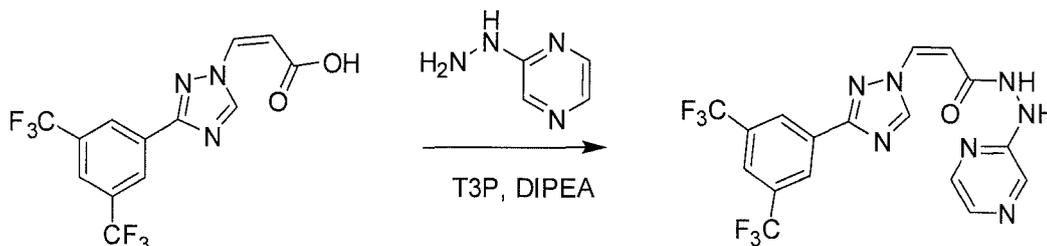
15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l con una solución de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (160 g) en DMF (960 ml). La solución se trató con DABCO (127,74 g, 2 equiv.) y se agitó durante 30 min antes de añadir gota a gota 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (150,32 g, 1,1 equiv.). Después de aproximadamente 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en una suspensión de hielo-agua (5 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 250 g del compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (60/120 gel de sílice) usando un gradiente de acetato de etilo/n-hexano (la columna se empaquetó en hexano y el compuesto deseado comenzó a eluir a partir de EtOAc al 2 %/n-hexano). Las fracciones que contenían los compuestos deseados se combinaron para proporcionar 138 g del compuesto deseado puro (rendimiento: 61 %).

20 Síntesis de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico:



25 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l, se disolvió 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (130 g, 1,0 equiv.) en THF (1,3 l). Se le añadió gota a gota una solución de LiOH (69,3 g, 5,0 equiv.) en agua (1,3 l) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de inactivarse con 400 ml de una suspensión de hielo-agua y se acidificó (pH = 2-3) con HCl acuoso diluido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 110 g del ácido carboxílico deseado (rendimiento: 94 %) (contenido de cis = 90,0 %, contenido de trans = 8,2 % mediante CLEM).

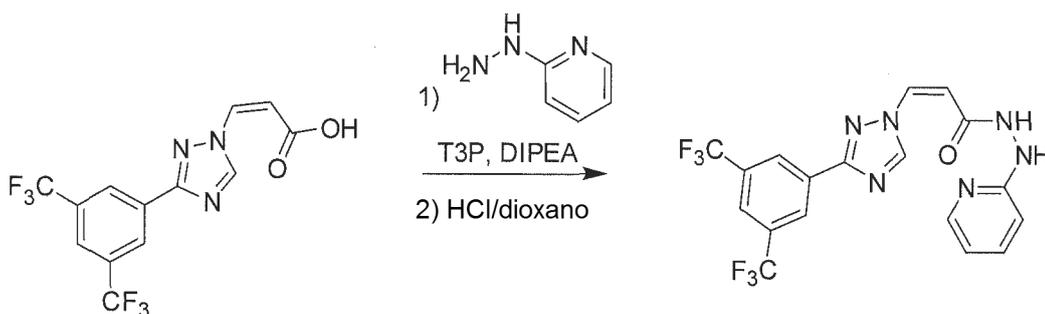
30 **Ejemplo 2: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida (I-3).**



35 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con una suspensión de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,200 g) en CH₂Cl₂:AcOEt 1:1 (25 ml). Se añadió 2-hidracinopirazina (0,062 g) a -40 °C seguido de T3P (50 %) (0,432 g) y DIPEA (0,147 g). La mezcla de reacción se

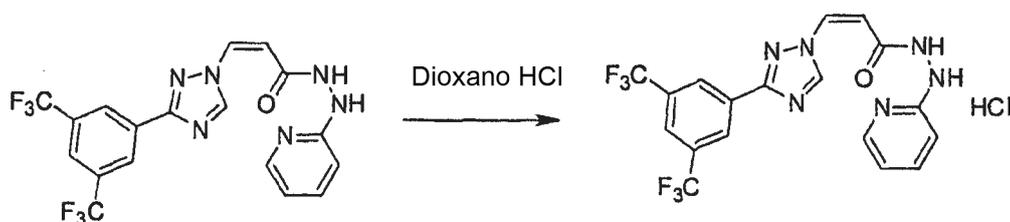
agitó durante 30 min a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de concentrarse a presión reducida ($35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mmHg). El aceite en bruto se purificó por TLC preparativa usando MeOH al 5 % en CH_2Cl_2 como fase móvil (en atmósfera de amoníaco) para proporcionar 40 mg (rendimiento: 16 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ , 10,5 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06-8,07 (m, 1H), 7,92-7,93 (d, $J = 2,8\text{ Hz}$, 1H), 7,51-7,53 (d, $J = 10,4\text{ Hz}$, 1H), 6,07-6,10 (d, $J = 10,4\text{ Hz}$, 1H); CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ previsto: 444,31, encontrado: 444,49 (RT 2,70 min, pureza: 95,78%).

Ejemplo 3: Síntesis de clorhidrato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-2-il)acrilohidrazida (I-4).



- 10 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml con una suspensión de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (10 g, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 : AcOEt 1:1 (200 ml). Se añadió 2-hidrazinopiridina (3,11 g) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió T3P (50 % en acetato de etilo) (21,75 g) gota a gota seguido de DIPEA (7,36 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de concentrarse a presión reducida ($35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mmHg) para proporcionar un aceite en bruto de color pardo que se purificó por cromatografía en columna (el compuesto se eluyó con MeOH al 1,3 % en CH_2Cl_2). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron para proporcionar 6,0 g (rendimiento: 48 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-2-il)acrilohidrazida. RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ , 10,41 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,06-8,08 (d, $J = 5,2\text{ Hz}$, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,49-7,52 (d, $J = 10,4$, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,66-6,68 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 6,07-6,09 (d, $J = 10,4,1\text{H}$). CLEM para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ previsto: 443,33, encontrado: 443,44 (RT 2,45 min, pureza: 100%).

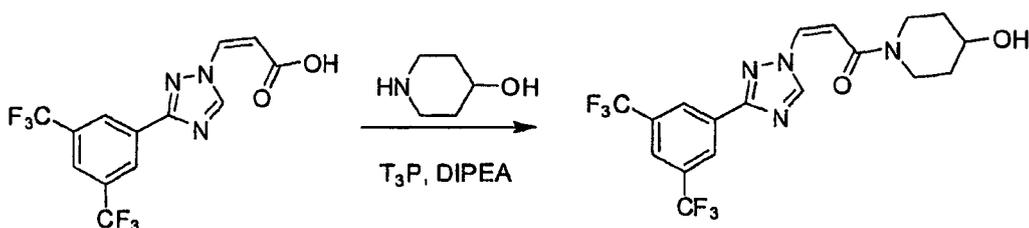
Síntesis de clorhidrato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-2-il)acrilohidrazida:



- 25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml con una solución de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-2-il)acrilohidrazida (5,5 g) en Et_2O (250 ml). La solución se enfrió a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, se trató con HCl en 1,4-dioxano, se dejó calentar a RT y se agitó hasta finalización, como se mostró mediante análisis por TLC (aproximadamente 1 h). Los sólidos se filtraron con un embudo Büchner, se lavaron con Et_2O y se secaron al vacío para proporcionar 5,5 g (rendimiento: 92 %) de clorhidrato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-2-il)acrilohidrazida. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ , 11,26 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 7,62-7,59 (d, $J = 10,4\text{ Hz}$, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,16-6,19 (d, $J = 10,4\text{ Hz}$, 1H), CLEM para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,33; encontrado 443,44 (RT 3,54 min, pureza: 99,0%).

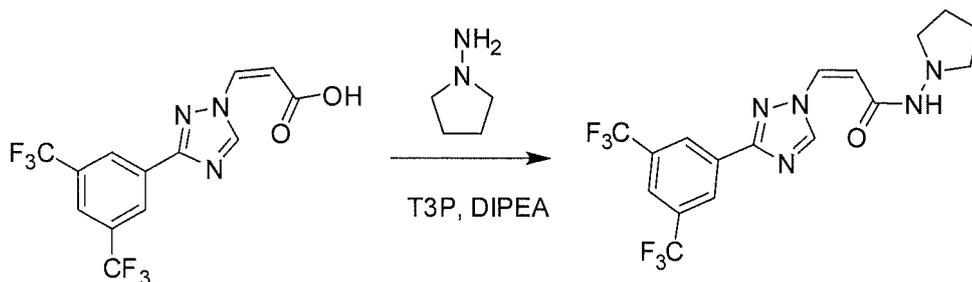
Ejemplo de referencia

4: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



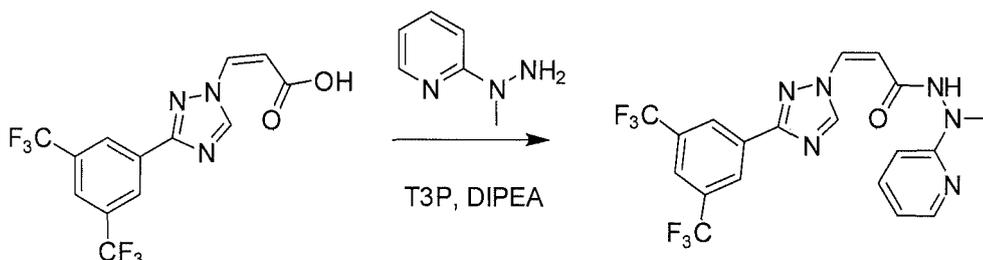
5 Se cargó un matraz de 3 bocas de 50 ml con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,20 g) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se añadió piperidin-4-ol (0,07 g, 1,2 equiv.) y la solución se enfrió a -60 °C mediante la adición de T3P (anhídrido propilfosfónico) (0,40 ml, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,19 ml, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de verterla en agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg). La purificación por cromatografía en columna usando sílice 60/120 y $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ como fase móvil. (el compuesto deseado comenzó a eluir usando MeOH al 3,0 %/ CH_2Cl_2) proporcionó 0,025 g (rendimiento: 10 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,08-7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,01-6,04 (d, J = 10,4Hz, 1H), 4,02-4,14 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,47-3,52 (s, 1H), 3,32-3,38 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 0,90 (s, 1H); CLEM para la fórmula química: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,34; encontrado 435,24 (RT 2,408 min, pureza: 89,6%).

15 **Ejemplo 5: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(pirrolidin-1-il)acrilamida (I-6).**

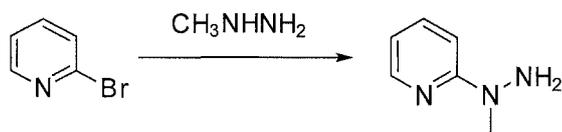


20 Una solución fría (-40 °C) de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,35 g) en CH_2Cl_2 : EtOAc (200 ml) 1:1 se trató con 1-aminopirrolidina HCl (0,134 g). La mezcla se trató después con T3P (50 % en EtOAc; 0,77 ml, 1,3 equiv.) seguido de la adición lenta de DIPEA (0,51 ml, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C antes de inactivarse con hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,275 g de aceite en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) usando MeOH en CH_2Cl_2 como fase móvil proporcionó la (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(pirrolidin-1-il)acrilamida pura deseada (7,0 mg, rendimiento: 1,7 %): RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , 9,49 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,4-7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,87-5,84 (d, J = 10,4Hz, 1H), 2,86-2,81 (m, 4H), 1,74-1,73 (m, 4H); CLEM para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,33; encontrado 420,13 (RT 7,76 min, pureza: 92,4%).

30 **Ejemplo 6: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(piridin-2-il)acrilohidrazida (I-7).**



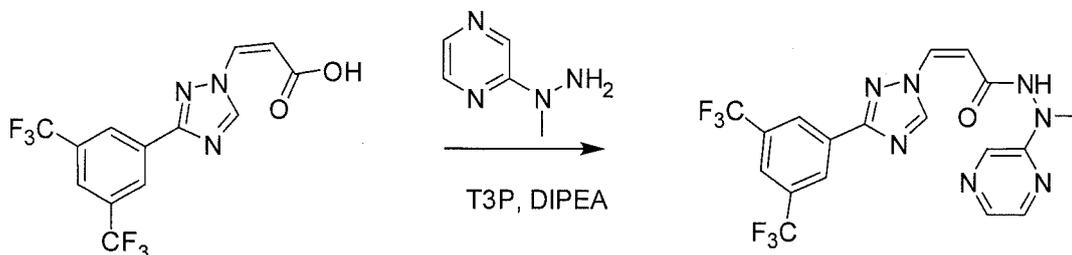
Síntesis de 2-(1-metilhidrazinil)piridina:



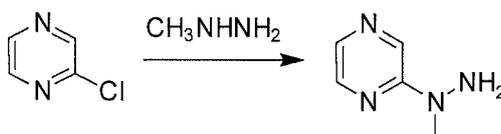
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml con 2-bromopiridina (0,31 g) y metilhidrazina (5,09 g, 34,2 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó y se calentó a temperatura de reflujo a 80-85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar un aceite de color amarillo que se trató con Na₂CO₃ acuoso al 10 % p/v y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar un aceite de color amarillo (0,40 g), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,43 g), 2-(1-metilhidrazinil)piridina (0,15 g, 1,0 equiv.) en EtOAc (10 ml). Se añadieron T3P (50 % en EtOAc; 1,1 g, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,40 g, 2,5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a -60 °C y se controló el progreso de la reacción mediante TLC (usando MeOH al 10 %: CH₂Cl₂ como fase móvil y visualización con luz UV). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,65 g de aceite en bruto. Se llevó a cabo purificación sobre columna de cromatografía Combi-Flash en CH₂Cl₂ y MeOH (el compuesto deseado comenzó a eluir con MeOH al 3,3 % en CH₂Cl₂). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 90,0 mg (rendimiento: 18 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(piridin-2-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,79 (s a, 1H), 8,57-8,62 (d, 2H), 7,92-7,94 (d, J = 11,2Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,19-7,25 (c, 1H), 6,75-6,89 (m, 2H), 5,85-5,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,46 (d, 3H); CLEM para C₁₉H₁₅F₆N₆O [M+H]⁺ 457,35; encontrado 456,26 (RT 2,52 min, pureza: 100,0%).

Ejemplo 7: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida (I-8).

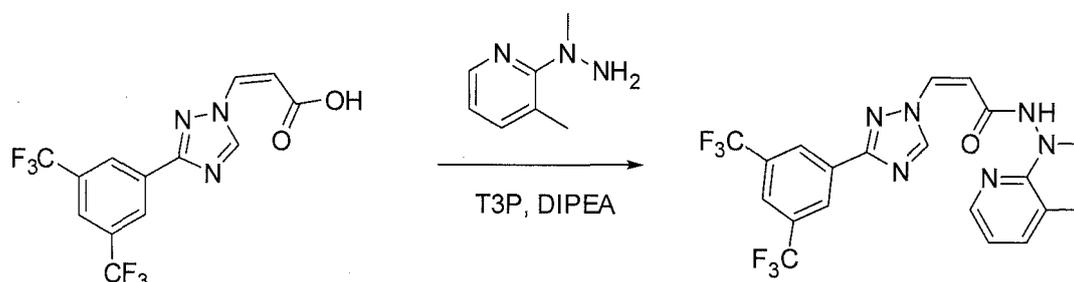


Síntesis de 2-(1-metilhidrazinil)pirazina:

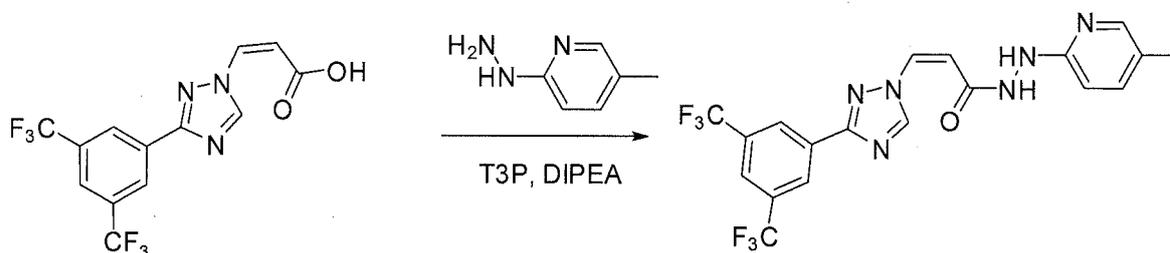


Se disolvió 2-cloropirazina (0,5 g) en metil hidrazina (0,5 g, 1,5 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió K₂CO₃ sólido (0,9 g, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo a 80-85 °C durante 1,0 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y se concentró a presión reducida (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar un residuo aceitoso de color amarillo que se trató con Na₂CO₃ acuoso al 10 % p/v y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,43 g de un aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,3 g), 2-(1-metilhidrazinil)pirazina (0,12 g, 1,1 equiv.) y CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadieron T3P (50 % en EtOAc; 0,38 g, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,50 g, 3,5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a -60 °C. controlando el progreso de la reacción mediante TLC (usando MeOH al 10 %: CH₂Cl₂ como fase móvil y visualización con luz UV). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,265 g de sólido en bruto. La purificación usando cromatografía en columna Combi-Flash usando CH₂Cl₂: MeOH como eluyente (el compuesto deseado comenzó a eluir con MeOH al 1,5 % en CH₂Cl₂) proporcionó 75,0 mg del compuesto puro (rendimiento del 23 %); (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,40-9,36 (s a, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,29-8,27 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,925-7,92 (d, 1H), 7,56-7,54 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,13-6,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,43 (d, 3H); CLEM para C₁₈H₁₄F₆N₇O [M+H]⁺ 458,34; encontrado 458,24 (RT 2,83 min; pureza: 96,31%).

Ejemplo 8: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(3-metilpiridin-2-il)acrilohidrazida (I-9).

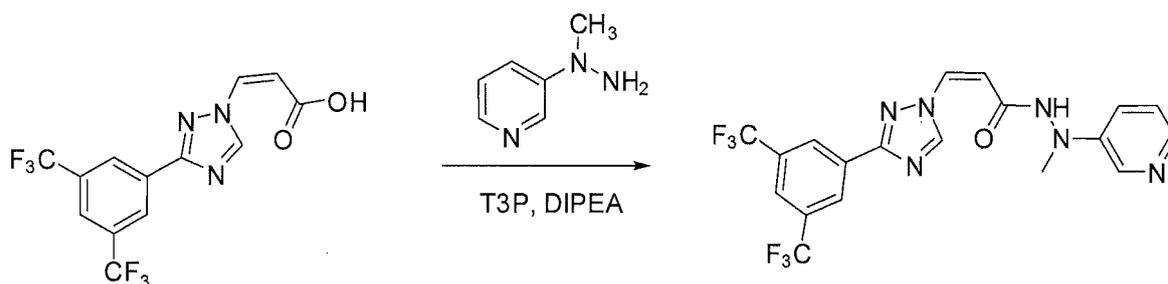
5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,25 g) en EtOAc (20 ml). La solución se enfrió a -70 °C y se trató de manera consecutiva con 3-metil-2-(1-metilhidrazinil)piridina (0,135 g, 1,0 equiv.), T3P (50 % en EtOAc; 1,4 ml, 4 equiv.) y DIPEA (0,6 ml, 6 equiv.). La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 4 h. Se siguió el progreso de la reacción mediante análisis por TLC usando 2,5 % de MeOH en CH₂Cl₂ como fase móvil y visualizando con UV. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar un compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (malla de 60/120 de SiO₂ y eluyendo con gradiente MeOH:CH₂Cl₂). El compuesto deseado comenzó a eluir con MeOH al 0,3-0,4 % en diclorometano. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron para obtener 0,21 g (rendimiento: 40 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(3-metilpiridin-2-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,73 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,45-8,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97-7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48-7,50 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,86-5,88 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H); CLEM para C₂₀H₁₄F₉N₆O [M+H]⁺ 525,35; encontrado 525,19 (RT 3,31 min, pureza del 99,40 %).

Ejemplo 9: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(5-metilpiridin-2-il)acrilohidrazida (I-10).

20 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, cargado con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,25 g) en EtOAc (10 ml) se trató con 2-hidrazinil-5-metilpiridina (0,97 g, 1,1 equiv.). La mezcla se enfrió a -60 °C y se trató con T3P (anhídrido propilfosfónico; 0,85 ml, 2,0 equiv.) y DIPEA (0,5 ml, 4,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 min, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar un compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, malla de 60/120, MeOH: CH₂Cl₂ como fase móvil). El compuesto deseado comenzó a eluir con MeOH al 2,5 %: CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar 0,130 g (rendimiento: 40 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(5-metilpiridin-2-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ, 10,3 (s, intercambiable, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,40 (s, intercambiable, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,51 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,33-7,36 (dd, J = 2 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6,61-6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20-6,23 (d, J = 10,4Hz, 1H), 2,15 (s, 3H); CLEM para C₁₉H₁₅F₆N₆O [M+H]⁺457,35; encontrado 457,24 (RT 2,61 min, pureza: 99,13%).

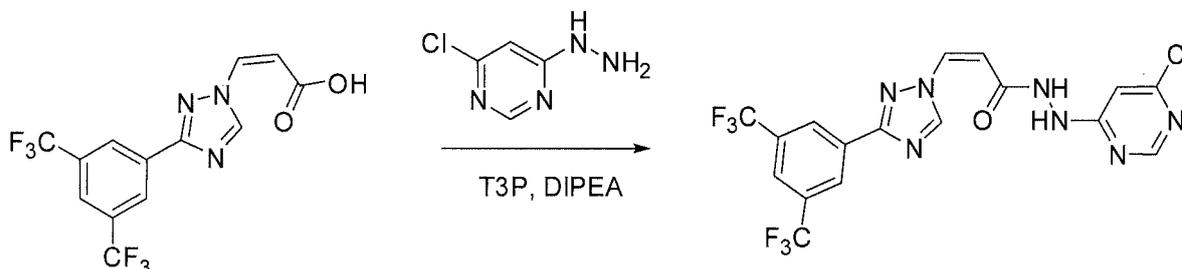
Ejemplo 10: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(piridin-3-il)acrilohidrazida (I-11).

35



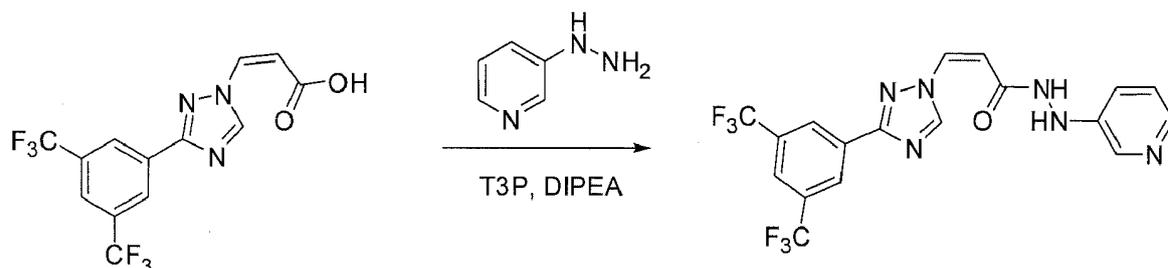
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml cargado con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,25) en CH_2Cl_2 (12 ml) se trató con 3-(1-metilhidrazinil)piridina (0,105 g, 1,2 equiv.). La mezcla se enfrió a -60°C y se trató con T3P (anhídrido propilfosfónico; 0,50 ml, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,24 ml, 2,0 equiv.) y se agitó durante 1 h. Se controló el progreso de la reacción mediante análisis por TLC usando MeOH al 10 %: CH_2Cl_2 como fase móvil y visualización con luz UV. Después, se vertió la mezcla de reacción en agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25°C , 20 mmHg) para proporcionar compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , malla de 60/120, MeOH: CH_2Cl_2 como fase móvil). El compuesto deseado comenzó a eluir en MeOH al 3,0 %: CH_2Cl_2 . Las fracciones que contenían el compuesto se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 140 mg (rendimiento: 43%) de (Z)-3-(3-(3,5-bis (trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-metil-N'-(piridin-3-il)acrilohidrazida. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ , 10,55 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,51-7,54 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,05-6,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H); CLEM para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,35; encontrado 457,19 (RT 2,43 min, pureza: 83,48%).

Ejemplo 11: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(6-cloropirimidin-4-il)acrilohidrazida (I-12).



Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,5 g) y 4-cloro-6-hidrazinopirimidina (0,20 g, 1,0 equiv.) en EtOAc (5,0 ml). La mezcla se enfrió a -40°C y se trató con T3P (2,3 ml, 2,5 equiv.) y DIPEA (0,98 ml, 4,0 equiv.). El análisis por TLC (usando MeOH al 5 %: CH_2Cl_2 como eluyente) mostró que el material de partida se consumió después de 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida (25°C , 20 mmHg) para proporcionar el material en bruto que se sometió a purificación por TLC preparativa usando MeOH al 5%: CH_2Cl_2 como fase móvil. Esto proporcionó 250 mg (rendimiento: 36,74 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(6-cloropirimidin-4-il)acrilohidrazida. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ , 10,59 (s a, intercambiable, 1H), 9,85 (s a, intercambiable, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 6,69 (s, 1H), 6,05-6,08 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz); CLEM: Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_6\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478,76; encontrado: 478,09 (RT 2,79 min, pureza: 97,51%).

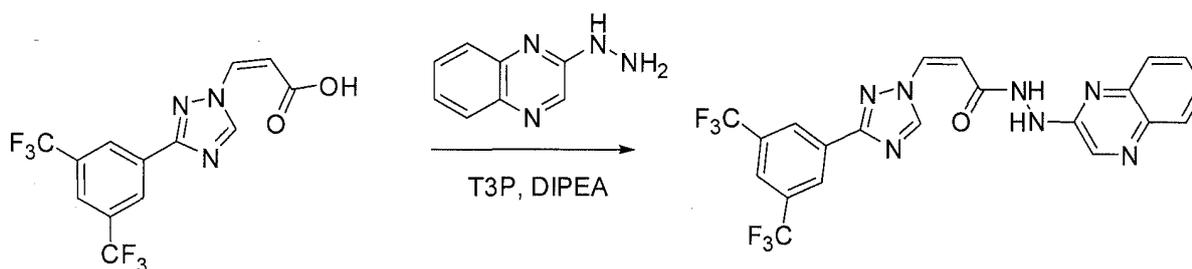
Ejemplo 12: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-il)acrilohidrazida (I-13).



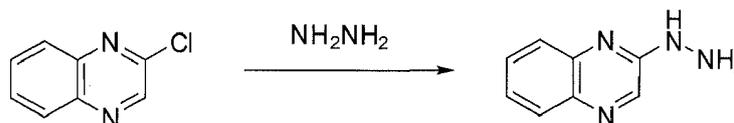
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-

5 triazol-1-il)acrílico (0,25 g) y 3-hidrazinopiridina (0,077 g, 1,0 equiv.) en EtOAc (10 ml). Se añadieron T3P (50 % en EtOAc; 0,52 g, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,27 g, 2,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a de -55 a -60 °C. Se siguió el progreso de la reacción mediante análisis por TLC usando MeOH al 10 %: CH₂Cl₂ como fase móvil y visualización bajo luz UV. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,475 g de un sólido en bruto. La purificación se realizó usando cromatografía en columna Combi-Flash (con MeOH: CH₂Cl₂). El compuesto deseado comenzó a eluir al 2,3 % de MeOH en CH₂Cl₂. Se combinaron y concentraron a presión reducida las fracciones que contenían el compuesto (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 20,0 mg (rendimiento: 6 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-3-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 7,52-7,54 (d, J = 10,4Hz, 1H), 7,09 -7,15 (m, 2H), 6,04-6,07 (d, J = 10,4 Hz, 1H), CLEM para C₁₈H₁₃F₆N₆O [M+H]⁺ 443,33 encontrado 443,19 (RT 2,19 min, pureza: 99,60%).

Ejemplo 13: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(quinoxalin-2-il)acrilohidrazida (I-14).



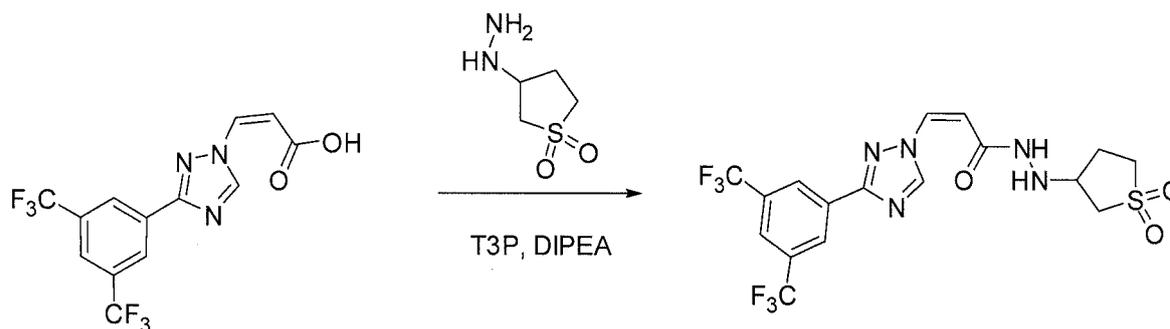
15 Síntesis de 2-hidrazinilquinoxalina:



20 En un tubo sellado de 30 ml, se disolvió 2-cloroquinoxalina (1,0 g) en etanol (8 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y se calentó a temperatura de reflujo (80 °C) durante 1 h. Se controló el progreso de la reacción mediante análisis por TLC usando MeOH al 10 %: CH₂Cl₂ como fase móvil y visualización bajo luz UV y/o con ninhidrina. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar 240 mg de un sólido de color blanco, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,25 g) y 2-hidrazinilquinoxalina (0,14 g, 1,2 equiv.) en EtOAc. Se añadieron T3P (50 % en EtOAc; 0,83 ml, 2,0 equiv.) y DIPEA (0,5 ml, 4,0 equiv.) en atmósfera de nitrógeno a de -55 a -60 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,150 g de sólido en bruto. La purificación usando cromatografía en columna Combi-Flash (eluyendo con MeOH: CH₂Cl₂; el compuesto deseado comenzó a eluir al 5 % de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 60 mg (rendimiento: 20 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(quinoxalin-2-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 10,851 (s, 1H), 9,89-9,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,49-8,54 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86-7,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 - 7,66 (m, 4H), 6,17-6,20 (d, J = 10,4 Hz, 1H); CLEM para C₂₁H₁₄F₆N₇O [M+H]⁺ 494,37; encontrado 494,19 (RT 2,88 min, pureza: 100%).

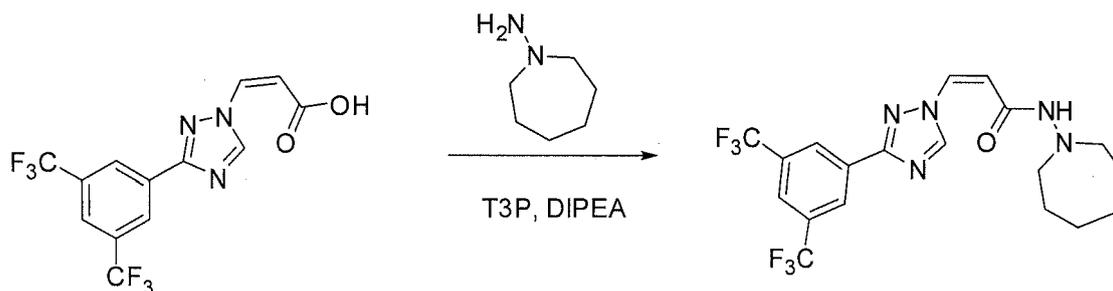
Ejemplo 14: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il)acrilohidrazida (I-15).



35

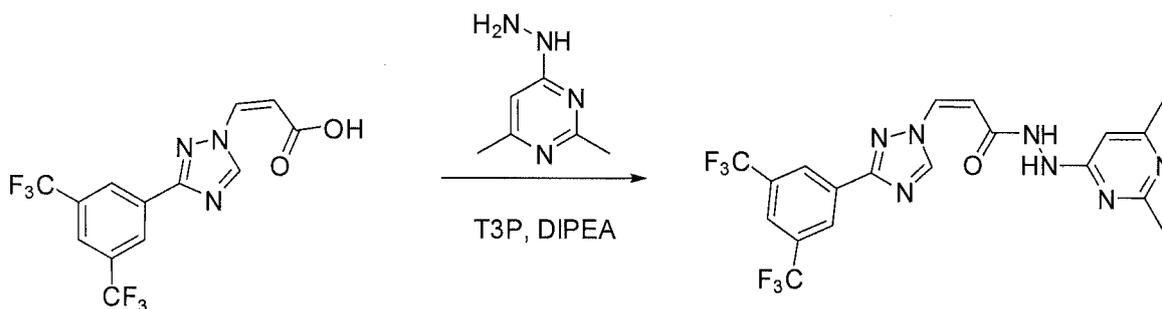
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml cargado con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,5 g) en EtOAc (20,0 ml) se trató con 2-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il)hidrazina (0,3 g, 1,2 equiv.). La mezcla se enfrió a -60 °C y se trató de forma simultánea con T3P (50 % en EtOAc; 2,0 ml, 2 equiv.) y DIPEA (1 ml, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -60 °C antes de concentrarse a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,60 g de un resto sólido. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂; elución con MeOH: CH₂Cl₂; el compuesto deseado eluyó al 5 % de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 100 mg (rendimiento= 15 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(tetrahidrotiofen-1-1-dioxida-3-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 9,57 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,34-7,36 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,89-5,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,04- 3,26 (m, 4H), 2,27- 2,34 (m, 2H). CLEM para C₁₇H₁₅F₆N₅O₃ [M+H]⁺ 484,40; encontrado 483,39 (RT 2,63 min, pureza: 66,39%).

Ejemplo 15: Síntesis de (Z)-N-(azepan-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida (I-16).



Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,3 g) en CH₂Cl₂: EtOAc (1:1.200 ml) y la solución se trató con azepan-1-amina (0,137 g) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -60 °C y se trató primero con T3P (50 % en EtOAc, 0,78 ml) y después con DIPEA (0,58 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -60 °C antes de inactivarse con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,57 g de sólido. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH: CH₂Cl₂ como fase móvil; el compuesto comenzó a eluir con MeOH al 0,1 % en CH₂Cl₂) proporcionó 90 mg (rendimiento: 24 %) de (Z)-N-(azepan-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ, 9,61 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,39-7,97 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,52-6,49 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,86-5,83 (d, J = 10,4Hz, 1H), 3,00-2,97 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 8H) CLEM para C₁₉H₁₉F₆N₅O [M+H]⁺ 448,39; encontrado 448,30 a RT 3,22 min pureza (96,48 %).

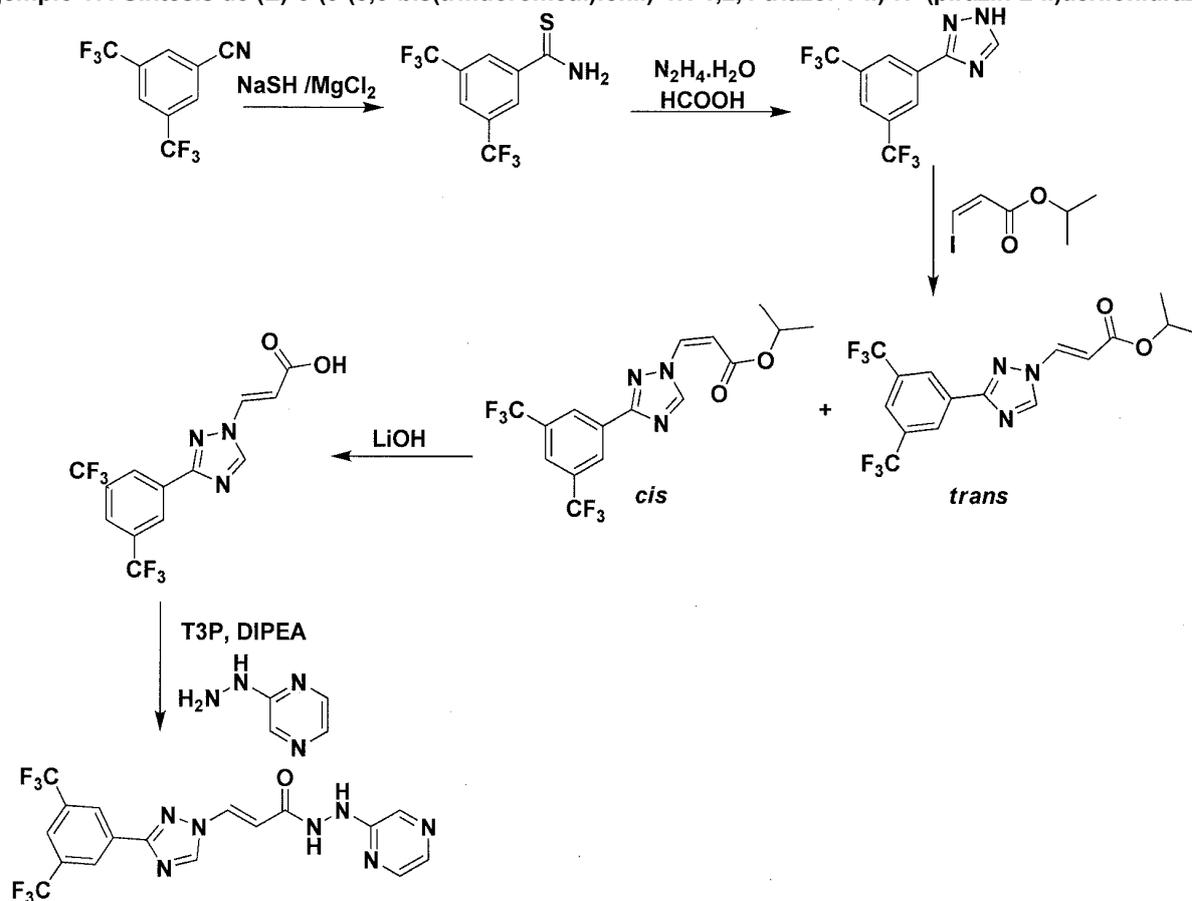
Ejemplo 16: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)acrilohidrazida (I-17).



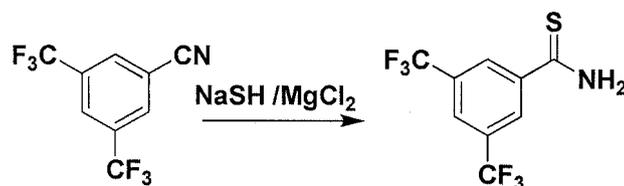
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con una solución de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,20 g.) disuelto en acetato de etilo (15 ml). La solución se enfrió a -40 °C y se trató con 4-hidrazinil-2,6-dimetilpirimidina (0,078 g, 1 equiv.). Después se añadieron T3P (50 % en EtOAc; 0,7 g, 3,0 equiv.) y DIPEA (0,367 g, 4,0 equiv.) de forma simultánea y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C. Después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,340 g de compuesto en bruto oleoso que se purificó mediante combi-flash usando MeOH: CH₂Cl₂ como fase móvil (el compuesto deseado se eluyó con MeOH al 7-8 % en CH₂Cl₂) para proporcionar 50 mg (rendimiento: 18 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ, 10,5 (s, 1H), 9,19 (a, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, J = 10,4, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,06-6,08 (d, J = 10,4, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), CLEM para C₁₉H₁₅F₆N₇O [M+H]⁺ 472,37; encontrado 472,24 (RT 2,88 min, pureza: 99,59%).

40

Ejemplo 17: Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida

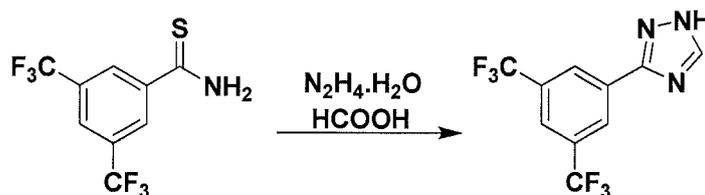


Síntesis de 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida:



- 5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l, cargado con una solución de 3,5-bis(trifluorometil)benzonitrilo (200 g) en DMF (1 l), se trató con NaSH (123,7 g, 2,0 equiv.) y MgCl_2 (186,7 g, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h antes de verterse en una suspensión hielo-agua (10 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 205 g de compuesto en bruto (rendimiento: 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

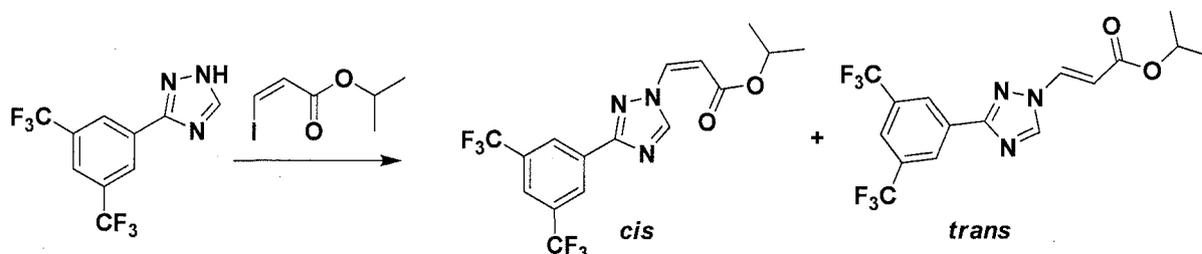
Síntesis de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol:



- 15 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l, cargado con una solución de 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (205,65 g) en DMF (1,03 l) se trató con hidrato de hidrazina (73,16 ml, 2,0 equiv.) añadida gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de tratarse con HCOOH (1,028 l) añadido gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución de NaHCO_3 acuoso saturado (7 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se

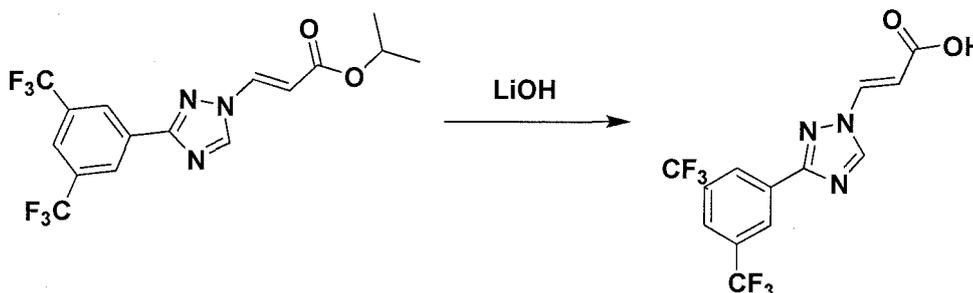
lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 180 g de un sólido. El sólido se suspendió en éter de petróleo y la suspensión se agitó, se filtró y se secó para proporcionar el triazol deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (160 g, rendimiento: 75 %).

- 5 Síntesis de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo y 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (E)-isopropilo:



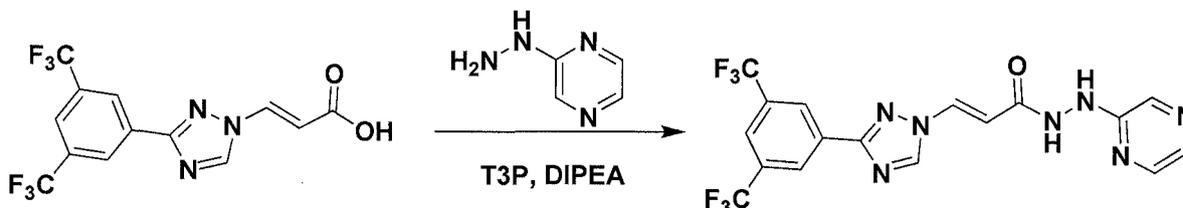
- 10 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l, cargado con una solución de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (160 g,) en DMF (0,96 l, 6 V), se trató con DABCO (127,74 g, 2 equiv.) y se agitó durante 30 min. Se añadió 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (150,32 g, 1,1 equiv.) gota a gota a la mezcla de reacción anterior y se agitó durante 1 h antes de verterse en una suspensión hielo-agua (5 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 250 g de compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, malla de 60/120, elución con EtOAc: gradiente en hexanos; los compuestos deseados comenzaron a eluir en EtOAc al 2-2,5 % en hexanos) proporcionaron éster *cis* puro (138 g, rendimiento: 15 61,6 %) y éster *trans* puro (11,6 g, rendimiento: 5,2%).

Síntesis de ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico:



- 20 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml con una solución de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (E)-isopropilo (5,0 g) en THF (50 ml). La solución se trató con una solución de LiOH (2,66 g, 5,0 equiv.) en agua (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Antes de diluirse con 40 ml de agua, se acidificó (pH = 2-3) con HCl acuoso diluido y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,75 g del ácido carboxílico insaturado (rendimiento: 61.6 %, pureza: 99,0 % mediante CLEM).

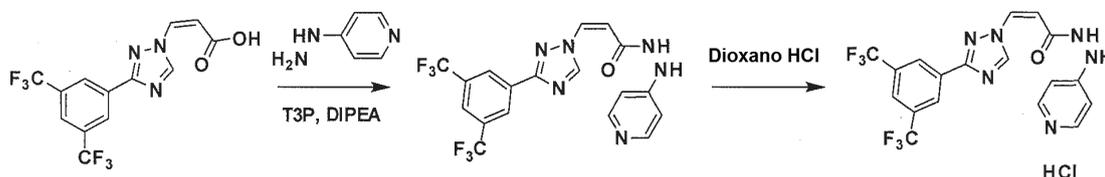
- 25 Síntesis de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida:



- 30 A una solución de ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (0,75 g,) en EtOAc (25 ml) y THF (12,5 ml) se le añadió una solución de 2-hidrazinopirazina (0,23 g) en 12 ml de THF a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota y de forma simultánea, T3P (50 % en acetato de etilo, 1,52 ml) y DIPEA (1,46 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg), proporcionando 0,698 g de un sólido en bruto. La trituración, primero con éter de petróleo y después con Et₂O proporcionó 275 mg (rendimiento: 29 %) de (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ, 10,3

(s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,59 (s, 2H), 8,30-8,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06-8,07 (m, 1H), 6,98-6,95 (d, J = 13,4 Hz, 1H); CLEM para $C_{17}H_{12}F_6N_7O$ $[M+H]^+$ 443,31; encontrado 444,19 (RT 2,625 min, pureza: 99,06%).

Ejemplo 18: Síntesis de clorhidrato de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-4-il)acrilohidrazida (I-19).



5

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,25 g) y EtOAc (10,0 ml). Se añadió clorhidrato de 4-hidrazinilpiridina (0,16 g, 1,2 equiv.) a -40 °C seguido de la adición simultánea de T3P (50 % en EtOAc, 0,85 ml, 2,0 equiv.) y DIPEA (0,49 ml, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C antes de concentrarse a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,35 g de material en bruto. La purificación por cromatografía en columna usando MeOH: CH_2Cl_2 como una fase móvil (el compuesto se eluyó con MeOH al 4 % en CH_2Cl_2) proporcionó 80 mg (rendimiento: 29,85 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-4-il)acrilohidrazida. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ , 10,53 (s a, NH intercambiable, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,88 (s a, NH intercambiable, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,09-8,11 (d, 2H), 7,52-7,54 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,66-6,69 (m, 2H), 6,06-6,10 (d, J = 14,4 Hz, H); CLEM para $C_{18}H_{13}F_6N_6O$ $[M+H]^+$ 443,33; encontrado 443,24 (RT 2,241 min, pureza: 90,17%).

10

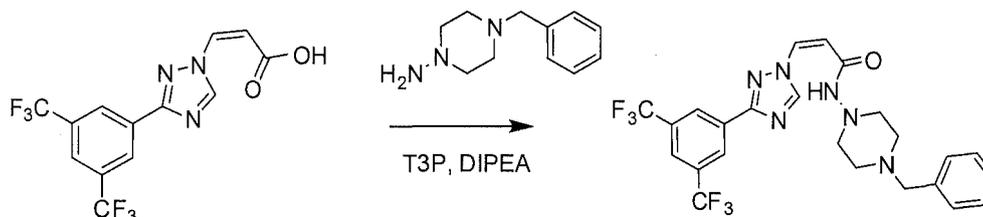
15

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml con una solución fría (0 °C) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-4-il)acrilohidrazida (0,08 g) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h antes de concentrarse a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,05 g (rendimiento: 40,81 %) de sal de HCl de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(piridin-4-il)acrilohidrazida. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,67 (s a, intercambiable, 1H), 10,67 (s, intercambiable, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,35-8,38 (m, 4H), 7,60-7,62 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,11-6,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H); CLEM para $C_{18}H_{13}F_6N_6O$ $[M+H]^+$ 443,33; encontrado 443,24 (RT 3,00 min, pureza: 90,97%).

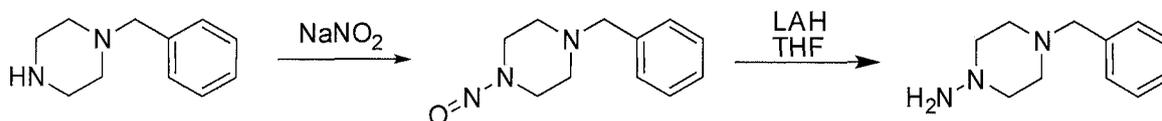
20

25

Ejemplo 19: Síntesis de (Z)-N-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida (I-20).



Síntesis de 4-bencilpiperazin-1-amina.



30

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con HCl conc. y agua y la solución se enfrió a 0-5 °C mediante la adición de $NaNO_2$ y bencilpiperazina (5,0 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 0-5 °C antes de diluirse con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar 4,40 g de un sólido incoloro. La purificación usando cromatografía combi-flash (elución con EtOAc al 25,5 %: hexano) proporcionó 2,0 g del compuesto deseado (rendimiento: 34,3%).

35

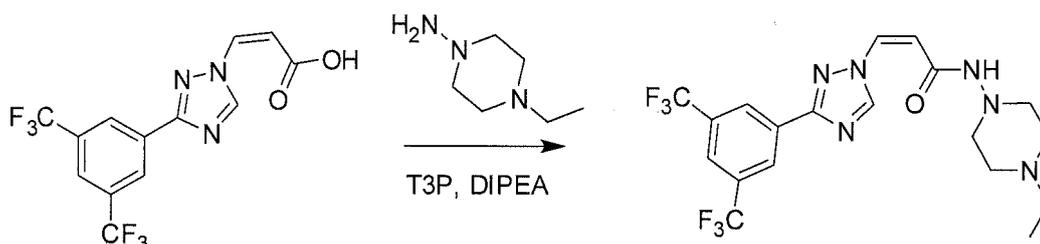
Se trató una solución fría (-70 °C) de 1-bencil-4-nitroso-4-piperizina (0,8 g) en THF con exceso de LAH en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 1,0 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (40 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,70 g de 4-bencilpiperazin-1-amina en forma de un sólido incoloro.

40

Síntesis de (Z)-N-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida.

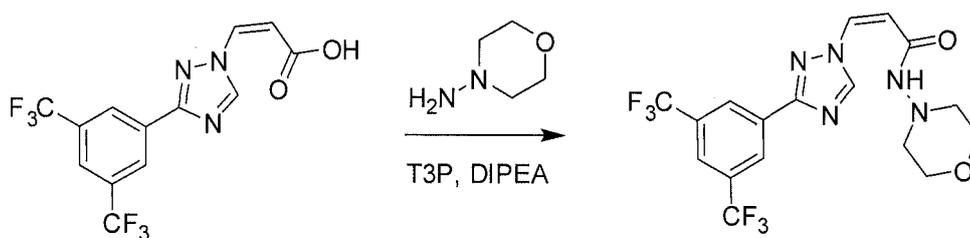
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,220 g, 1,2 equiv.), 4-bencilpiperazin-1-amina (0,10 g, 1,0 equiv.) y EtOAc (15 ml). Se añadieron T3P (50 % en EtOAc 0,99 g, 3,0 equiv.) y DIPEA (0,27 mg, 4,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a la solución fría (-60 °C). Se controló el progreso de la reacción mediante análisis por TLC (SiO₂, MeOH al 15 %: CH₂Cl₂ como fase móvil, visualización bajo luz UV). La mezcla de reacción se inactivó en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,35 g del sólido en bruto. La purificación en Combi-flash (eluyendo con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) proporcionó 20 mg (rendimiento: 6 %) de (Z)-N-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44-9,48 (t, 3H), 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,23-7,41 (m, 6H), 6,46-6,49 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,83-5,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,23-2,33 (d, 2H) CLEM para C₂₄H₂₃F₆N₆O [M+H]⁺ 525,47; encontrado 525,20 (RT 9,87 min, pureza: 100%).

Ejemplo 20: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-etilpiperazin-1-il)acrilamida (I-21).

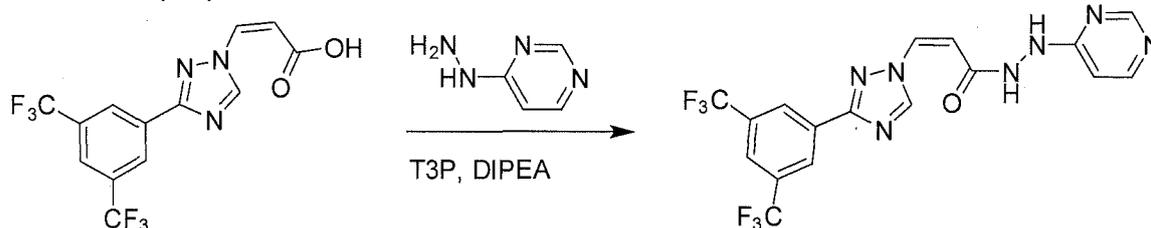


Se trató una solución fría (-40 °C) de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,25 g) en EtOAc (20 ml) con 4-etilpiperazin-1-amina (0,12 g). Se añadieron T3P (50 % en EtOAc, 0,84 ml) y DIPEA (0,24 ml) de forma simultánea y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C antes de inactivarse con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,280 g de compuesto en bruto. La purificación por cromatografía combi-flash (eluyendo con MeOH al 2 % en CH₂Cl₂) seguido de purificación sobre una placa de TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂) proporcionó 60 mg de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-etilpiperazin-1-il)acrilamida. RMN ¹H (400 MHz, CF₃COOD) δ: 10,75 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, J = 10,2 H), 7,98 (s, 1H), 7,21-7,23 (d, 1H), 6,08-6,10 (d, 1H), 3,52-3,54 (m, 3H), 3,36 (s, 1H), 3,11 (m, 8H), 1,19-1,22 (m, 3H); CLEM para C₁₉H₂₁F₆N₆O [M+H]⁺ 463,40; encontrado 463,23 (RT 2,43 min, pureza: 98,63%).

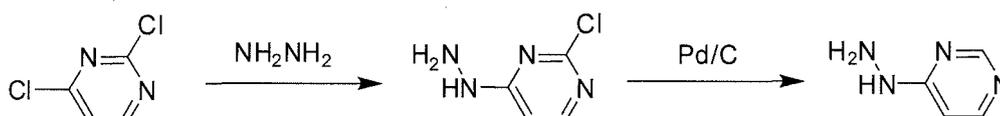
Ejemplo 21: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-morfolinoacrilamida (I-22).



Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,250 g), morfolin-4-amina (0,072 g, 1,0 equiv.) y EtOAc (10 ml). La solución se enfrió a -60 °C y se trató con T3P (50 % en EtOAc; 0,63 ml, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,24 ml, 2,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. Se controló el progreso de la reacción mediante análisis por TLC usando MeOH al 10 %: CH₂Cl₂ como fase móvil y visualización bajo luz UV. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,35 g de un sólido en bruto. La purificación (Combi-flash, elución con MeOH al 3 %: CH₂Cl₂) proporcionó 100 mg (rendimiento: 33 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-morfolinoacrilamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 9,52 (s, NH intercambiable, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 6,50-6,53 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,84-5,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 4H), 2,87 (s, 4H); CLEM para C₁₇H₁₆F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 436,33; encontrado 436,18 (RT 2,64 min, pureza: 100%).

Ejemplo 22: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirimidin-4-il)acrilohidrazida (I-23).

Síntesis de 4-hidrazinilpirimidina:



5

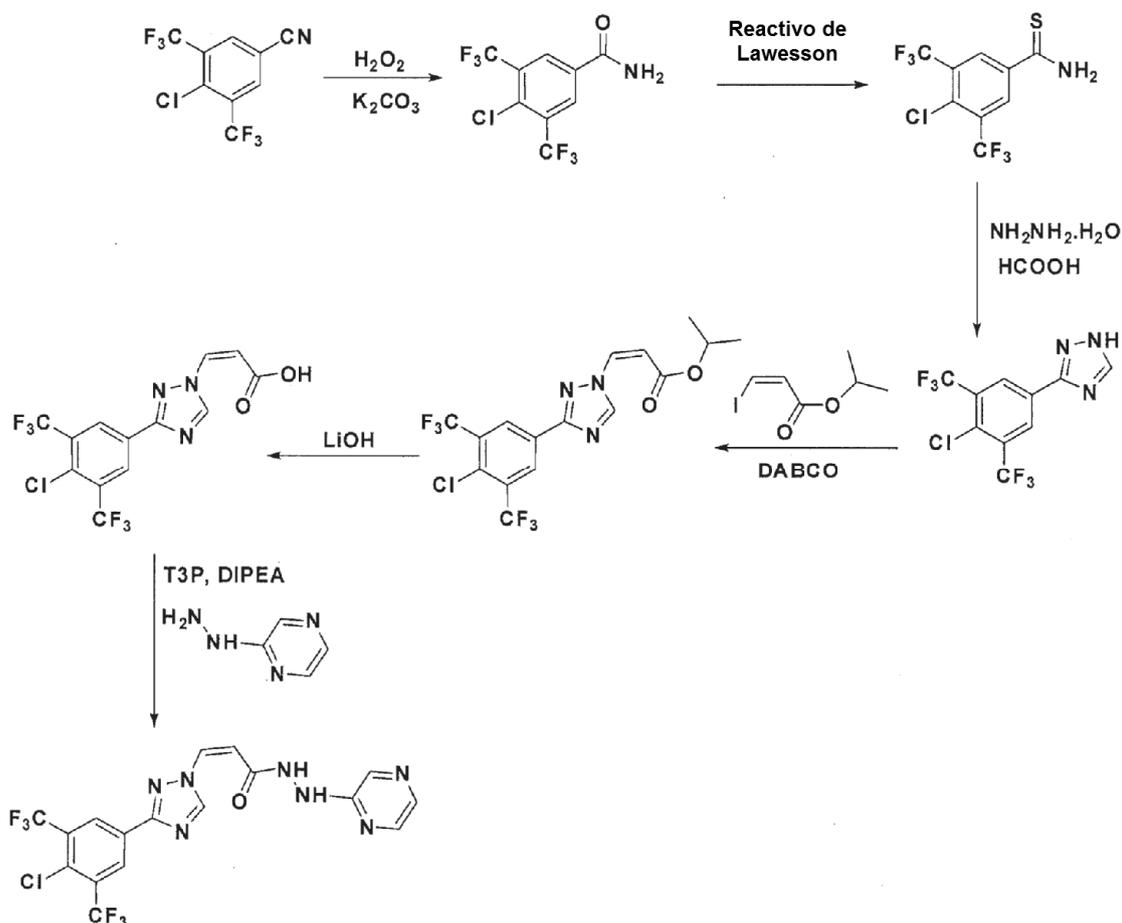
Una solución de 2,4-dicloropirimidina (2,0 g) en EtOH (25 ml) se enfrió a 0-20 °C y se trató con hidrazina (2,8 ml). Se siguió el progreso de la reacción mediante TLC usando MeOH al 10%: CH₂Cl₂ como fase móvil y visualización bajo luz UV. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 3,1 g de 2-cloro-4-hidrazinilpirimidina en bruto (rendimiento = 94,8 %).

- 10 A una solución de 2-cloro-4-hidrazinil-pirimidina (200 mg) disuelta en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (200 mg) y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que el análisis TLC mostró que se había completado (usando MeOH al 10%: CH₂Cl₂ como fase móvil y visualización bajo luz UV). La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida para proporcionar 250 mg de 4-hidrazinilpirimidina.

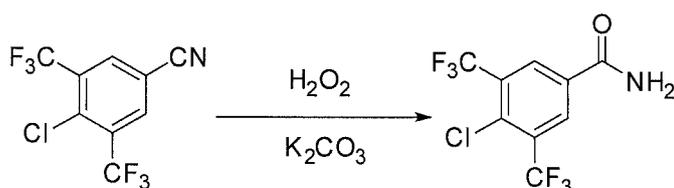
Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirimidin-4-il)acrilohidrazida.

- 15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (250 mg, 1,0 equiv.) y EtOAc (20,0 ml). Se añadió 4-hidrazinilpirimidina (231 mg, 3 equiv.) a -60 °C seguido de la adición simultánea de T3P (50 % en EtOAc; 0,84 ml, 2,0 equiv.) y DIPEA (0,24 ml, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -60 °C antes de concentrarse a presión reducida (35 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,20 g de un sólido. La purificación por cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 5 % en CH₂Cl₂) proporcionó 75 mg de material que se purificó por TLC preparativa (usando MeOH: CH₂Cl₂ como fase móvil) para proporcionar 13 mg (rendimiento= 5 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirimidin-4-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 10,59 (s, 1H), 9,68 (s, NH intercambiable, 1H), 9,47 (s, NH intercambiable, 1H), 8,53-8,59 (t, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,19-8,20 (d, 1H), 7,53-7,56 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,66-6,67 (d, 1H), 6,06-6,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H); CLEM para C₁₇H₁₂F₆N₇O [M+H]⁺ 444,31; encontrado 444,19 (RT 2,39 min, pureza: 94,97%).
- 20
- 25

Ejemplo 23: Síntesis de (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida (1-24).



Síntesis de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzamida:



5

Se trató una solución de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzonitrilo (1,0 g) en DMSO (10 ml) con K_2CO_3 sólido (0,55 g, 1,1 equiv.) y H_2O_2 (30 % v/v, 1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de verse en agua enfriada con hielo (20 ml). El precipitado se filtró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 1,0 g de la amida primaria deseada en bruto (rendimiento: 90 %).

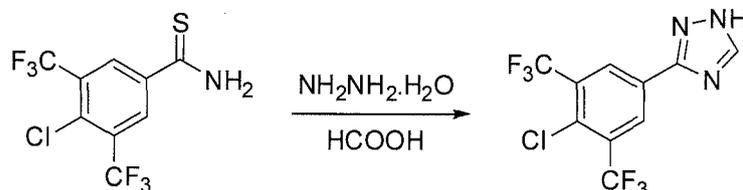
10 Síntesis de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida:



A una solución de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (1,2 g) en tolueno (20 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (3,32 g, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 2 g de compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía combi-flash (eluyendo con EtOAc al 7 %: hexano) para proporcionar 1,0 g del compuesto deseado (rendimiento: 79%).

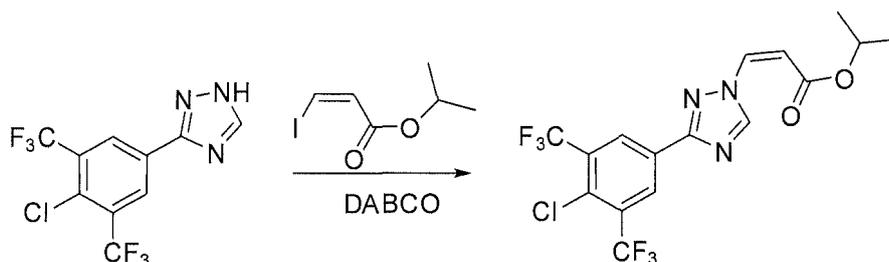
5 Síntesis de 3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol:



Una solución de 4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida (1 g) en DMF (10 ml) se trató con hidrato de hidrazina (0,32 g, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir ácido fórmico (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (lentamente, manteniendo una temperatura de 25-30 °C) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 1,5 g de compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 40 % en hexano) proporcionó 0,50 g del compuesto deseado (rendimiento: 36 %).

10

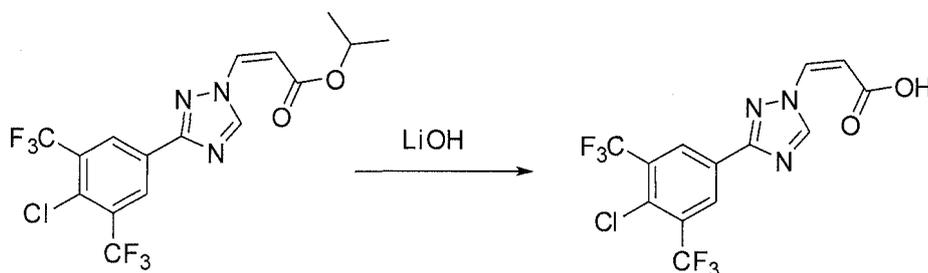
15 Síntesis de 3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:



Se trató una solución de 3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (2,1 g) en DMF (20 ml) con DABCO (1,5 g, 2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (1,76 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 3,0 g de compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna usando (malla de 60/120 SiO_2 , elución con MeOH al 1-1,2 % en CH_2Cl_2) proporcionó el éster insaturado deseado (1,33 g, rendimiento: 52%).

20

Síntesis de ácido (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico:

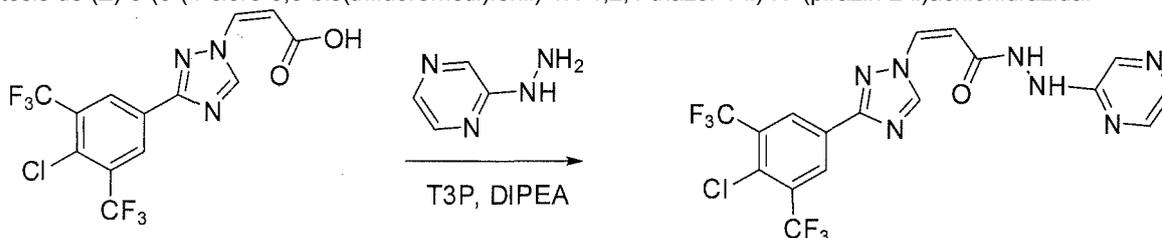


25

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml con una solución de 3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (1,33 g) en 1:1 de THF: agua (26 ml). La solución se trató con LiOH sólido (0,53 g, 4 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de diluirse con 400 ml de agua, se acidificó a pH = 2-3 con HCl acuoso diluido y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,8 g del compuesto en bruto (rendimiento: 66 %).

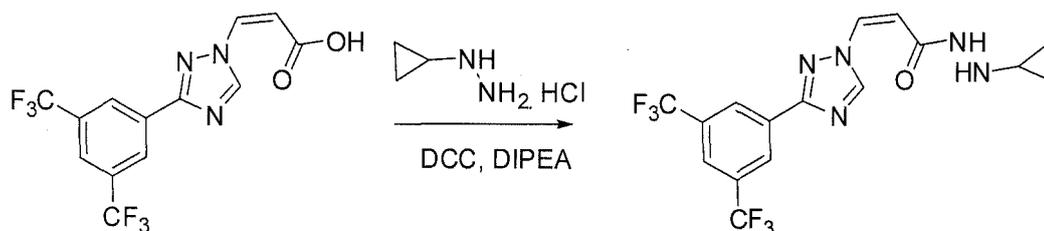
30

Síntesis de (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida:



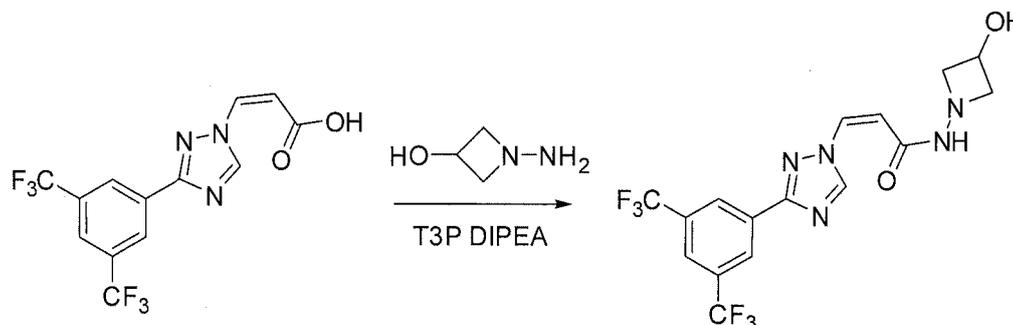
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con una solución de ácido (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,8 g) en 1:1 de EtOAc: THF (20 ml). La solución se enfrió a -70 °C y se trató secuencialmente con 2-hidrazinopirazina (0,275 g, 1,2 equiv.), T3P (50 % en EtOAc; 2,5 ml, 2,0 equiv.) y DIPEA (1,44 ml, 4,0 equiv.), añadido gota a gota. La mezcla de reacción transparente se agitó a -60 °C durante 1 h antes de concentrarse a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna usando (malla de 60/120 SiO₂, elución con MeOH al 3-4 % en CH₂Cl₂) proporcionó 0,30 g (rendimiento: 30 %) de (Z)-3-(3-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(pirazin-2-il)acrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,53 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,08-6,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H); CLEM para C₁₇H₁₁ClF₆N₇O [M+H]⁺ 478,76 encontrado 478,1 (RT 2,64 min, pureza: 100%).

Ejemplo 24: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-ciclopropilacrilohidrazida (I-25).



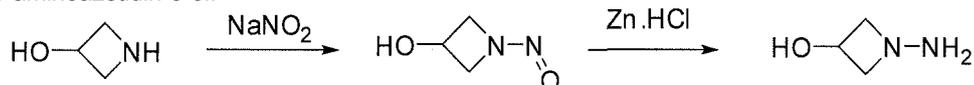
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilico (0,50 g.) y CH₂Cl₂ (25 ml). Se añadió DCC (0,29 g, 1,0 equiv.) y la mezcla se enfrió a 0 °C para la adición secuencial de clorhidrato de ciclopropilhidrazina (0,15 g, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,24 ml, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de verterse en agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía combi-flash (elución con MeOH al 1,5-2,5 % en CH₂Cl₂) seguido de purificación adicional sobre placa de TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 70 % en hexano) proporcionó 15 mg (rendimiento: 2,6 %) de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-ciclopropilacrilohidrazida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ, 9,16 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,23-7,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,40-6,43 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,18-3,20 (m, 1H), 0,83-0,87 (m, 2H), 0,65-0,69 (m, 2H); CLEM para la fórmula química: C₁₆H₁₄F₆N₅O [M+H]⁺ 406,31 encontrado 406,19 (RT 2,74 min, pureza: 98,85%).

Ejemplo 25: Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-hidroxiazetidín-1-il)acrilamida (I-26).



30

Síntesis de 1-aminoazetidín-3-ol:



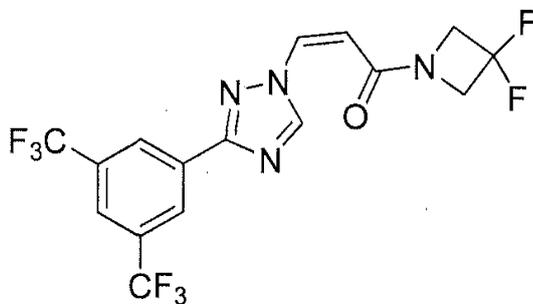
Se trató una solución enfriada (15-20 °C) de clorhidrato de azetidín-3-ol (2,0 g) en agua (20 ml) con NaOH (0,8 g en 10 ml de agua) y la mezcla se agitó a 15-20 °C durante 1 h. Esta mezcla de reacción se enfrió después hasta 0 °C y se trató secuencialmente con una solución de NaNO₂ (1,89 g en 10 ml de agua) y ácido acético (1,3 ml). Después de agitarse durante 2 h a 0-5 °C, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), se acidificó a pH = 2-3 con HCl acuoso diluido y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,26 g del compuesto deseado, que se usó tal cual en la siguiente etapa (pureza CLEM: 59,84%).

- 10 Una solución de 1-nitrosoazetidín-3-ol (0,25 g) en MeOH (15 ml) se enfrió a -75 °C y se trató con HCl acuoso diluido (1,5 ml). Después se añadió polvo de cinc en porciones (1,35 g) y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -70 °C durante 3 h antes de filtrarse a través de Celite® y concentrarse a presión reducida para proporcionar 90 mg 1-aminoazetidín-3-ol, que se usó tal cual en la siguiente etapa.

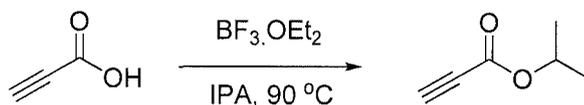
Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-hidroxiacetidin-1-il)acrilamida.

- 15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilámico (200 mg) y THF (20,0 ml). La solución se enfrió a -60 °C y se trató con una solución de 1-aminoazetidín-3-ol (65 mg, 1,3 equiv.) en THF. Se añadieron T3P (50 % en EtOAc; 0,67 ml, 2,0 equiv.) y DIPEA (0,51 ml, 2,0 equiv.) de forma simultánea y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -60 °C antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (35 °C, 20 mmHg), proporcionando 100 mg de sólido. La purificación por cromatografía en columna (elución con MeOH al 3 % en CH₂Cl₂) proporcionó 20 mg de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-hidroxiacetidin-1-il)acrilamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,32-7,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,40 (d, intercambiable, 1H), 5,78-5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,14-4,15 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,71 (m, 2H); CLEM para la fórmula química C₁₆H₁₄F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 422,31 encontrado; 422,19 (RT 2,46 min, pureza: 91,49%).
- 25 EJEMPLOS 26-31: Los Ejemplos 26-31 describen nuevos procedimientos sintéticos útiles en la preparación de compuestos de la invención (por ejemplo, como precursores de compuestos de la invención, tales como los compuestos descritos mediante la fórmula Z anterior).

Ejemplo 26.

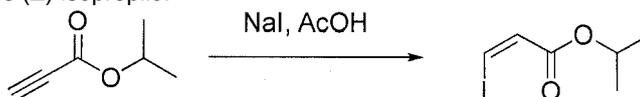


- 30 Síntesis de propiolato de isopropilo



- 35 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 20 l, equipado con embudo de adición, conexión para termómetro y un agitador mecánico con ácido propiólico (1000 g, 1 equiv.) e IPA (8 l, 8 Vol.). Se añadió lentamente eterato de BF₃ (4,54 kg, 2,0 equiv.) con un embudo de adición a 25 °C durante un periodo de 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se incrementó gradualmente hasta 90 °C y la masa de reacción se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. El control por CG después de 3 h mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con 20 l de agua DM enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 10 l de diclorometano a la mezcla de reacción y la masa de reacción se agitó durante 30 minutos más. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer con 5 l de diclorometano.
- 40 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 l de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío a de 35 °C a 40 °C (el producto es volátil) para producir el producto en forma de un líquido de color pardo (1,32 kg, 81,25 %). Pureza del 89,67 % (CG); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 2,85 (s, 1H), 4,98-5,05 (m, 1H).

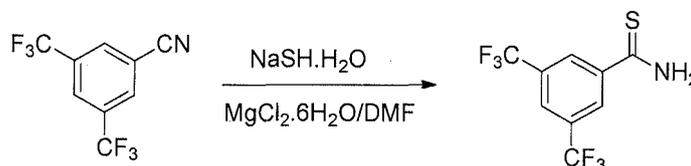
Síntesis de 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo:



5 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 20 l, equipado con embudo de adición, conexión para termómetro y agitador mecánico con éster isopropilpropiólico (1000 g, 1 equiv.) y ácido acético (3,7 l, 3,7 Vol.) a 25 °C y la masa de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió yoduro de sodio (2,138 Kg, 1,6 Vol.) y la mezcla de reacción se agitó (se observó color un color pardo oscuro). La temperatura se elevó a 110 °C y la reacción se mantuvo a esa temperatura durante 1,5 h. El control por CG mostró que la reacción se completó después de 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua DM enfriada con hielo (18,75 l, 18,75 V) y se agitó durante 30 min. Se le añadió MTBE (5 l) a la masa de reacción y se agitó durante 30 minutos más. La

10 capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con MTBE (5 l). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ (2 x 10 l), NaHSO₃ (2 x 5 l), solución saturada de salmuera (5,2 l, 5,2 V), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío a 35 °C para producir 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo en forma de un líquido de color pardo (1,49 kg, 70 %). Pureza del 87,34 % (CG); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 5,08-5,131 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

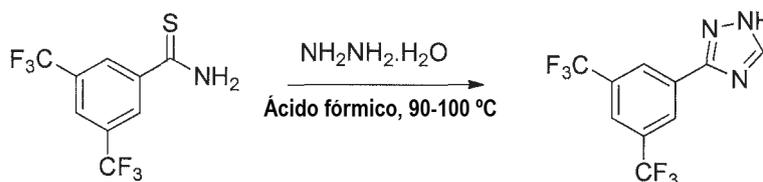
15 Síntesis de 3,5-bis(trifluorometil)benzotioamida:



20 Se cargó un matraz de múltiples bocas de 20 l equipado con un agitador superior y conexión para termómetro con bis(trifluorometil)benzonitrilo (1,25 kg, 1,0 equiv.) y DMF (6,25 l, 5 V) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (28 °C). La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadieron 0,775 g de NaSH·H₂O (2 equiv.) durante un periodo de 10 min. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió MgCl₂·6H₂O (1,169 kg, 1,1 equiv.) en porciones durante un periodo de 15 minutos y la reacción se agitó durante 35 minutos más. Se controló el progreso de la reacción (solución de color verde) mediante HPLC que mostró un 99,6 % de producto y un 0,03 % de benzonitrilo. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió HCl diluido al 30 % (3,75 l) gota a gota para ajustar el pH a 2-3. La masa resultante se extrajo con MTBE (5 l x 1). Las capas se separaron y se añadió 1 l de agua DM a la fase acuosa, que se extrajo de nuevo con MTBE (2,5 l x 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4,5 l x 3), se secaron y se concentraron al vacío. Se añadió hexano al sólido obtenido, se efectuó un seguimiento y el producto se aisló en forma de un sólido de color amarillo (1,400 Kg, 98,0 %). Pureza: 99,28 % (HPLC). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 10,0 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

25

Síntesis de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol:

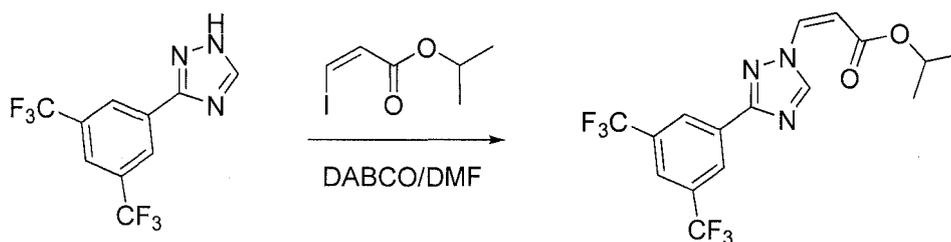


30 Se cargó un matraz de múltiples bocas de 20 l con un agitador superior y conexión para termómetro con tioamida (1,378 g, 1 equiv.) y DMF (6,89 l, 5 V) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (28 °C). La masa de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió hidrato de hidrazina (505,4 g, 2,0 equiv.) gota a gota durante 2 horas con agitación. La masa de reacción se enfrió a de 0 °C a 5 °C y se añadió ácido fórmico durante un periodo de 1 hora (6,89 l, 5 V) (se observó exotermia y la temperatura aumentó a 20 °C). Después, la mezcla de reacción se calentó a de 95 a 100 °C durante 12 h más. Se controló el progreso de la reacción mediante HPLC, que mostró la formación de un 99,5 % de producto. La masa de reacción se enfrió a de 35 a 40 °C, se añadieron 20,6 l de agua DM preenfriada (de 10 a 15 °C) y se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se extrajo con MTBE (8,26 l). La capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (5,512 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico al 10 % (6,89 l, 2 V) y salmuera (6,89 l x 3), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. Se añadió diclorometano (2 V) al sólido de color amarillo obtenido y se agitó a de 0 a 5 °C durante 1 hora, que tras filtrarse, dio el producto en forma de un sólido de color amarillo (1156 g, 82,2 %). Pureza: 99,7 % (HPLC); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,15 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 14,5 (s, 1H, NH).

35

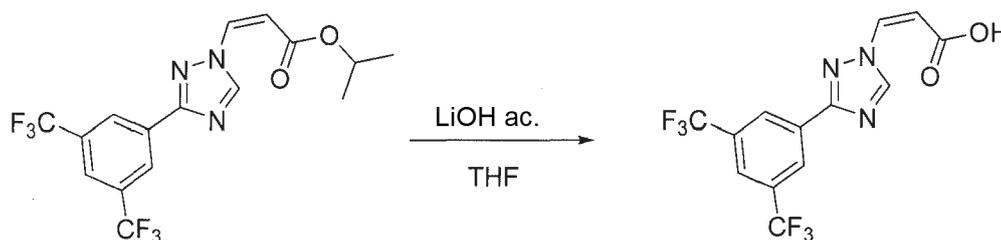
40

Síntesis de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:



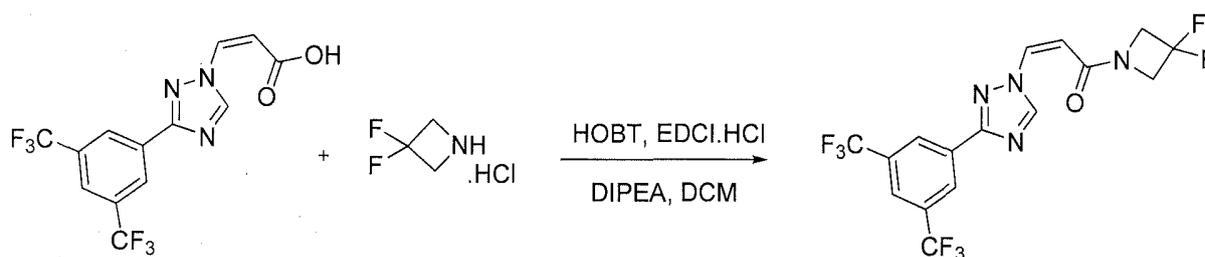
Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l, equipado con embudo de adición, conexión para termómetro, agitador mecánico y tapón con 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (600 g, 1,0 equiv.), DABCO (480 g, 2,0 equiv.) y DMF (3,0 l). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se añadió una solución de éster de yodo (1.024,8 g, 2,0 equiv.) en DMF (1.200 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora. Se controló el progreso de la reacción por HPLC y mostró 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo: 62,36 % y 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol: 15,1 %. Después de 1 hora más, se añadió un equivalente de DABCO (258 g) y la reacción se mantuvo durante otra hora. El análisis por HPLC mostró la conversión como un 75,63 % de 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo y un 2 % de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de reacción se inactivó con agua DM fría (12 l), se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (2 X 6 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de salmuera (30 %, 2 X 3 l), se secaron sobre sulfato sódico anhidro (100 g) y se concentraron. La masa en bruto (840 g) se recogió en un matraz de fondo redondo de 10 l y se añadió metanol (1.200 ml). La solución se mantuvo a 0-5 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó con metanol (200 ml), lo que proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco (550 g, 65,0 %). Pureza: 87,34 % (HPLC); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,30 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 5,12 (m, 1H), 5,73 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 9,70 (s, 1H). La relación isómero *cis*:isómero *trans* es de 83:8.

Síntesis de ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico:



Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5 l equipado con embudo de adición, conexión para termómetro, agitador mecánico y tapón con THF (1,25 l) y 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo (125 g, 1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se le añadió solución de hidróxido de litio enfriada en hielo (66,58 g en 1,25 l de agua) a la solución en agitación durante un periodo de 30 minutos a través de un embudo de adición. La temperatura de reacción se elevó lentamente a 25 °C y la masa de reacción se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. El control por HPLC mostró el siguiente estado: ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico: 87,66 %; ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico: 9,91%, 3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo 2 %. Se continuó con la reacción durante 30 minutos más y se sometió a análisis por HPLC (ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico: 88,20%; ácido (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico: 11,03%). Tras completarse la reacción, se inactivó la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo (385 ml) y se agitó durante 30 minutos. El pH se ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico diluido (30 %, 400 ml) y la masa de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 625 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de salmuera (30 %, 650 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro (12,5 g) y se concentraron a presión reducida a 30-35 °C. Se añadió hexano al material en bruto y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos obtenidos se filtraron a través de un embudo Büchner y se lavaron con hexano (250 ml). El sólido obtenido se secó durante 30 minutos al vacío y a temperatura ambiente durante 3-4 horas. El producto se aisló en forma de un polvo de color blanco (92,8 g, 84,36 %). Pureza: 93% (HPLC); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,98 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 8,2 (s, 1H), 8,50-8,54 (m, 2H), 9,39 (s, 1H).

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:

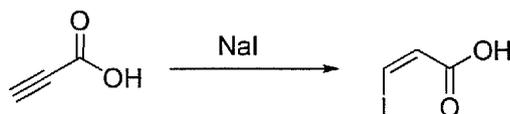


5 A un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 3 l equipado con entrada de nitrógeno, embudo de adición, conexión para termómetro y agitador mecánico se le añadió ácido (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrílico (100 g, 1,0 equiv.) en DCM (1,8 L, 18 V). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. A la solución
 10 enfriada, se le añadieron HOBT (4,4 g, 0,1 equiv.), EDCHCl (80,6 g, 1,5 equiv.) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (44 g, 1,2 equiv.). A la mezcla resultante a -10 °C, se le añadió DIPEA (72 ml, 1,5 equiv.) gota a gota durante un periodo de 1,5 horas. Se controló el progreso de la reacción mediante análisis HPLC que mostró que la reacción se completó al final de la adición de DIPEA. La temperatura de reacción se elevó lentamente a de 15 °C a 20 °C (~2 h). La mezcla de reacción se inactivó con 1 l de suspensión de hielo-agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (400 ml x 2). La capa orgánica se lavó con solución saturada de salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ (10 g) y se concentró a presión reducida (~35 °C) para proporcionar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto obtenido de este modo se disolvió en 5 vol. de DIPE y se agitó a rt durante 30 min y después se filtró. El peso en bruto fue de 100 g (rendimiento = 82,39 %) [Cis-85,07 % por HPLC, trans-14,36 % por HPLC].

15 El compuesto en bruto obtenido de este modo se purificó adicionalmente por recristalización con acetato de etilo de acuerdo con el siguiente procedimiento. A un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 500 ml, equipado con agitador mecánico, conexión para termómetro, y tapón se le añadieron 100 g de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona. A este compuesto a rt se le añadió acetato de etilo (7 volúmenes) con agitación. Sin embargo, el compuesto no era completamente soluble. Por lo tanto, la solución resultante se calentó a 60 °C para obtener una solución transparente y después se enfrió lentamente hasta -30 °C. A
 20 -30 °C, la solución se agitó durante 20 min y se filtró por succión. El compuesto obtenido se secó al vacío a 40-45 °C durante 3 h - 4 h para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. (Cis-98,9 % por HPLC); (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,57(s, 1H), 8,56(s, 2H), 7,90(s, 1H), 7,18-7,21(d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,61-5,65(d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,39-4,45(m, 4H).

25 Ejemplo de referencia 27.

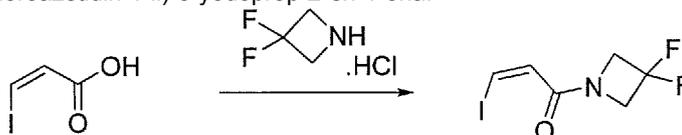
Síntesis del ácido (Z)-3-yodoacrílico:



30 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con entrada de nitrógeno se le añadió ácido propiólico (7,0 g, 1,0 equiv.) disuelto en ácido acético (70 ml, 10 V) y yoduro de sodio (29,96 g, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100 °C durante 2-3 h. Se controló el progreso de la reacción mediante análisis por TLC sobre gel de sílice con MeOH al 10%: DCM como fase móvil. SM Rf=0,3 y producto Rf = 0,5. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (700 ml) y se neutralizó con solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por
 35 evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 12,0 g del compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna usando sílice 60/120 usando MeOH: DCM como fase móvil. La columna (5 x 10 cm) se empaquetó en DCM y comenzó a eluir en MeOH en una forma en gradiente partiendo con la recogida de fracciones (fracciones de 50 ml) a partir de MeOH del 2 % al 5 % en DCM. Los compuestos comenzaron a eluir con MeOH al 2 % en DCM. Las fracciones que contenían dicho perfil de TLC se combinaron para obtener 8,0 g del compuesto deseado (rendimiento del 40,44 %).

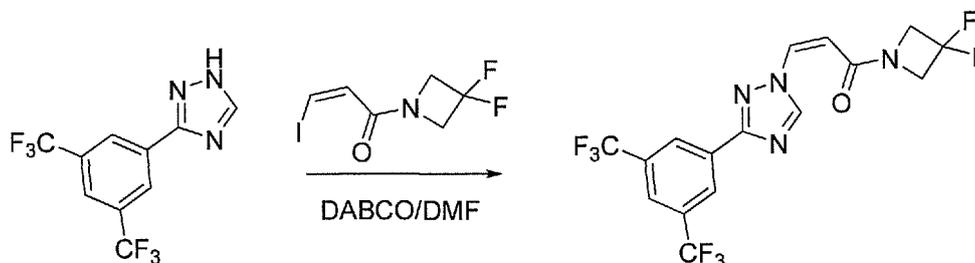
40

Síntesis de (Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-yodoprop-2-en-1-ona:



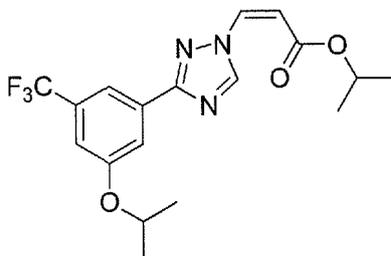
En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml equipado con entrada de nitrógeno y un septo de caucho, se disolvió ácido (Z)-3-yodoacrílico (0,250 g, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml, 40 V). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron DIPEA (0,168 g, 1,1 equiv.), HATU (0,494 g, 1,1 equiv.) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,179 g, 1,1). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2-3 h. Se siguió el progreso de la reacción mediante análisis por TLC sobre gel de sílice con acetato de etilo al 40 % en hexano. La mezcla de reacción se filtró y se concentró por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,3 g del compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna usando sílice 60/120 usando acetato de etilo al 40 % en hexano como fase móvil. La columna (5 x 10 cm) se empaquetó en acetato de etilo al 5 % en hexano y comenzó a eluir en acetato de etilo en una manera en gradiente comenzando con la recogida de fracciones (fracciones de 50 ml) a partir de acetato de etilo del 20 % al 30 % en hexano. El compuesto comenzó a eluir con acetato de etilo al 20 % en hexano. Las fracciones que contenían dicho perfil de TLC se combinaron para obtener 0,18 g del compuesto deseado (rendimiento del 52,33%). Masa: [M+H]⁺: 273,8.

Síntesis de (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona:



En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml equipado con entrada de nitrógeno, se disolvieron 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (0,18 g, 1,0 equiv.) en DMF (5,0 ml, 27,0 V) y DABCO (0,143 g, 2,0 equiv.) y se añadió (Z)-1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-yodoprop-2-en-1-ona (0,192 g, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2-3 h. Se siguió el progreso de la reacción mediante análisis por TLC sobre gel de sílice con acetato de etilo al 80 %-hexano como fase móvil, SM R_f = 0,60 y producto R_f = 0,4. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (3 x 25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria (25 °C, 20 mmHg) para proporcionar 0,3 g del compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna usando sílice 60/120 usando acetato de etilo: hexano como fase móvil. La columna (5 x 10 cm) se empaquetó en hexano y comenzó a eluir en acetato de etilo en una manera en gradiente comenzando con la recogida de fracciones (fracciones de 50 ml) a partir de acetato de etilo del 40 % al 45 % en hexano. El compuesto comenzó a eluir con acetato de etilo al 40% en hexano. Las fracciones que contenían dicho perfil TLC se combinaron para obtener 70 mg del compuesto deseado (rendimiento del 25,64 %).

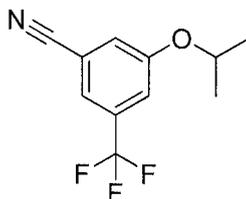
Ejemplo de referencia 28. Síntesis de 3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:



Síntesis de propiolato de isopropilo. A una mezcla de ácido propiólico (500 g, 7,1 moles) en isopropanol (4.000 ml) se le añadió éterato de BF₃ (2015 g, 14,2 moles) a 10 °C. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se bajó a de 25 a 30 °C y se inactivó con hielo picado seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y después con solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el propiolato de isopropilo (440 g; 55%). El producto se confirmó por RMN ¹H.

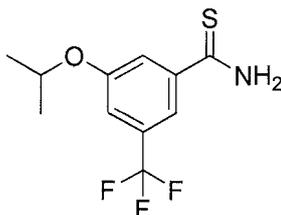
Síntesis de 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo. A una mezcla de propiolato de isopropilo (350 g, 3,1 moles) en AcOH (1.300 ml) se le añadió NaI (930 g, 6,2 moles) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 115 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a de 25 a 30 °C y se inactivó con agua seguido de extracción con MTBE. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, bisulfito y bicarbonato saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (626 g; 83,5%). El producto se confirmó por RMN ¹H.

Síntesis de 3-isopropoxi-5-(trifluorometil)benzonitrilo:



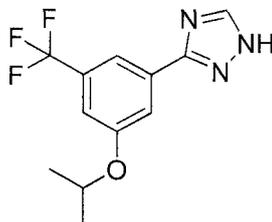
A una mezcla de propan-2-ol (102,96 g 1,76 moles) en DMF (3.200 ml, 8 V) a 5 °C se le añadió NaH (122 g, 5,08 moles). La mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla se le añadió gota a gota 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (400, 2,1 moles). La temperatura de la masa se elevó a de 25 a 30 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante 1 hora. La reacción se controló por HPLC. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío para dar 530 g (2,31 moles; 110 %) de 3-isopropoxi-5-(trifluorometil)benzonitrilo, el cual se tomó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza HPLC - 96,5 % por área (a/a).

Síntesis de 3-isopropoxi-5-(trifluorometil)benzotioamida:



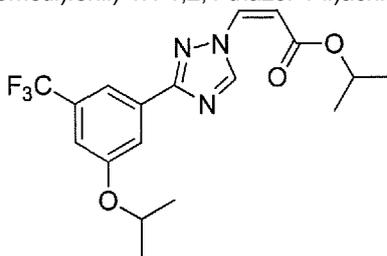
Se disolvió 3-isopropoxi-5-(trifluorometil)benzonitrilo (1000 g, 4,3 moles) en DMF (4.000 ml) y se añadió hidrato de hidrogenosulfuro de sodio (636 g; 8,6 moles) seguido de hexahidrato de cloruro de magnesio (960,2 g, 4,7 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a de 25 a 30 °C. Se controló la finalización de la reacción mediante TLC usando acetato de etilo: hexano (2:8) como fase móvil. La mezcla de reacción se inactivó en una suspensión hielo-agua (250 ml) y el pH se ajustó a 5 mediante la adición de HCl acuoso al 10 %. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE y se lavó con solución de salmuera al 20 %. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 1136 g (4,3 moles; 100 %) del compuesto del título, el cual se tomó tal cual para la siguiente etapa. Pureza HPLC - 97,37 % a/a.

Síntesis de 3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol:



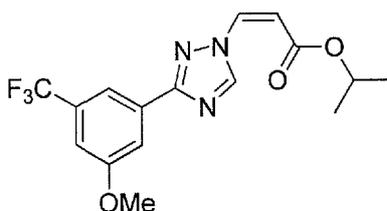
3-isopropoxi-5-(trifluorometil)benzotioamida (646 g; 2,74 moles) se combinó con hidrato de hidrazina (140 g; 4,4 moles) y DMF (3.200 ml; 5 V). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se enfrió a 10 °C. A esta mezcla de reacción se le añadió ácido fórmico (3.200 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a de 90 a 100 °C y se mantuvo durante 12 h. Después de finalizar la reacción por HPLC, la masa de reacción se enfrió a de 25 a 30 °C y se inactivó con agua enfriada con hielo. La mezcla se extrajo en MTBE. La capa orgánica se lavó con salmuera seguido de bicarbonato sódico acuoso, y se concentró al vacío. El residuo se expulsó usando hexano, el residuo resultante se suspendió a 10 °C durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró y se secó durante 12 horas a de 25 a 30 °C para producir 550 g (2,26 moles: 82 %) del producto 3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. Pureza HPLC - 95,24 % a/a.

Síntesis de 3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:



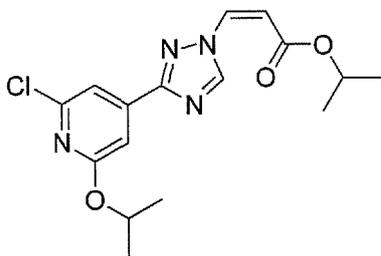
Una mezcla de 3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (500 g, 1,8 moles) y DABCO (417,6 g; 3,6 moles) en DMF (1.200 ml) se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (864 g; 3,6 moles) en DMF (1.200 ml) lentamente a de 25 a 30 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de 1 hora, se añadió DABCO (208 g; 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El análisis de HPLC mostró un 9,59% de 3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol, 3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo: 73,76%, 3-(3-(3-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (E)-isopropilo: 6,66 %. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió usando el sistema de acetato de etilo-hexano en 60-120 gel de sílice para dar 310 g (0,8 moles; 44%). Pureza HPLC - 99% a/a.

Ejemplo de referencia 29. Síntesis de 3-(3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:

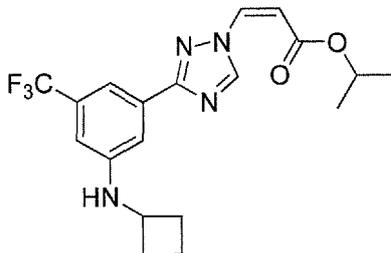


A una solución de 3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (0,50 g) (preparada de acuerdo con el Ejemplo 3) en DMF (1,5 ml) se añadió DABCO (2 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se añadió 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (2,0 equiv; preparado de acuerdo con el Ejemplo 3). La mezcla resultante se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas se separaron y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los análisis LC-MS y HPLC revelaron un 62 % de isómero *cis* y un 36 % de isómero *trans*. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,72 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28(d, J =8,8Hz, 1H), 5,71-5,73 (d, J =10,8 Hz, 1H), 5,12-5,18 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,34(d, 6H): CLEM para C₁₆H₁₆F₃N₃O₃ [M+1]⁺ 355,31 encontrado 355,92 a 4,317 min (CLEM 99,82 %).

Ejemplo de referencia 30. Síntesis de 3-(3-(2-cloro-6-isopropoxipiridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:



A 2-cloro-6-isopropoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (0,5 g) (preparada como en el Ejemplo 3) en 3 ml de DMF, se le añadió DABCO (0,467 g, 2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (0,990 g, 2 equiv.) (preparado como en el Ejemplo 3) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 3, para obtener un 53 % de isómero *cis* y un 34 % de isómero *trans*.

Ejemplo de referencia 31. Síntesis de 3-(3-(3-(ciclobutilamino)-5-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acrilato de (Z)-isopropilo:

5 A N-ciclobutil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(trifluorometil)anilina (0,5 g) (preparada como en el Ejemplo 3) en 1,5 ml de DMF, se le añadió DABCO (0,188 g) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 3-yodoacrilato de (Z)-isopropilo (0,404 g) (preparado como en el Ejemplo 3) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 3, para obtener un 44 % de isómero *cis* y un 20 % de isómero *trans*.

10 **Ejemplo 32:** Ensayos. Los compuestos ejemplares de la invención se ensayaron en paralelo con los compuestos X-1, X2 y X-3 (representados en la Tabla 2), en diversos ensayos. Los resultados se exponen en la Tabla 2 a continuación.

Inhibición de la exportación nuclear

15 La capacidad de los compuestos ejemplares de la invención para inhibir la exportación nuclear mediada por CRM1 se evaluó en un ensayo de RevGFP. Rev es una proteína del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y contiene una señal de exportación nuclear (SEN) en su dominio de C-terminal y una señal de localización nuclear (SLN) en su dominio de N-terminal. La exportación nuclear de la proteína Rev depende de la vía clásica NES/CRM1 (Neville y col., 1997). La acumulación nuclear de Rev se puede observar en células tratadas con inhibidores específicos de CRM1, tales como LMB (Kau y col. 2003).

20 En este ensayo, las células U20S-RevGFP se cultivaron sobre placas negras de fondo claro de 384 pocillos el día antes del experimento. Los compuestos se diluyeron de manera seriada a 1:2 en DMEM, comenzado a partir de 40 μ M en una placa separada de 384 pocillos y posteriormente se transfirieron a las células. Las células se incubaron con el compuesto durante aproximadamente 1 hora antes de la fijación con formaldehído al 3,7 % y la tinción de los núcleos con Hoechst 33258. Se midió la cantidad de GFP en los núcleos de las células y se determinó la CI_{50} de cada compuestos (Kau y col. 2003). Los compuestos de la invención se consideraron activos en el ensayo de Rev-GFP descrito anteriormente si tienen una CI_{50} de menos de aproximadamente 10 μ M, teniendo los compuestos más preferidos una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μ M. Los resultados del ensayo de RevGFP aparecen en la Tabla 2.

Ensayo de proliferación celular

30 El ensayo de proliferación celular AQueous One Solution de CellTiter 96® (Promega) se usó sobre la línea celular MM.1S de mieloma múltiple para estudiar las propiedades citotóxicas y citostáticas de los compuestos. Este ensayo se basa en la escisión de la sal de tetrazolio, MTS, en presencia de un reactivo de acoplamiento de electrones, PES (fenazina etosulfato). El compuesto de tetrazolio, MTS, se biorreduce por las células en un producto de formazano coloreado que es soluble en el medio de cultivo tisular. Esta conversión presumiblemente se realiza mediante el NADPH o el NADH producido por las enzimas deshidrogenasas en células metabólicamente activas. Los ensayos se realizan añadiendo una pequeña cantidad del reactivo AQueous One solution de CellTiter 96® directamente a los pocillos de cultivo, incubando durante 1-4 horas y después registrando la absorbancia a 490 nm con un lector de placas de 96 pocillos. La absorbancia revelada se correlaciona de manera directa con el número de células y su actividad metabólica.

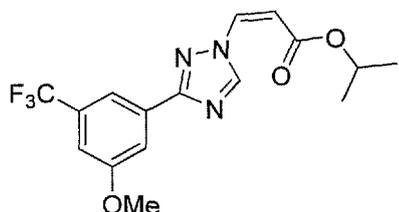
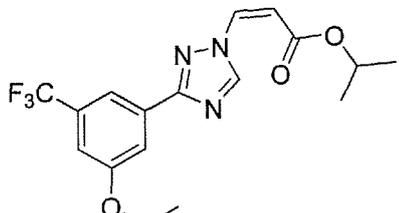
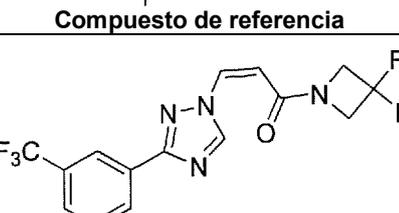
40 Las células se cultivaron a 5×10^3 a $1,5 \times 10^4$ células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en 100 μ l de medio de cultivo fresco y se permitió que las células adherentes se adhiriesen durante toda la noche. Las soluciones madre de los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular para obtener ocho concentraciones de cada fármaco, que varían desde 1 nM hasta 30 μ M y se usó DMSO a menos del 1 % v/v como un control negativo. Las soluciones del fármaco resultantes se transfirieron a las células. Después de 72 h de tratamiento, se añadieron 20 μ l de reactivo AQueous de CellTiter 96® en cada pocillo de las placas de ensayo de 96 pocillos y la placa se incubó a 37 °C durante 1-4 horas en una atmósfera húmeda con CO₂ al 5 %. Después se registró la absorbancia de cada pocillo a 490 nm usando un lector de placa de 96-pocillos. En la mayoría de los casos, el ensayo se realizó por triplicado y los resultados se presentaron como la concentración inhibitoria semimáxima (CI_{50}). Se representó la densidad óptica frente a la concentración del compuesto y se analizó usando ecuaciones de regresión no lineal (IDBS XLfit) y se calculó la CI_{50} para cada compuesto.

50

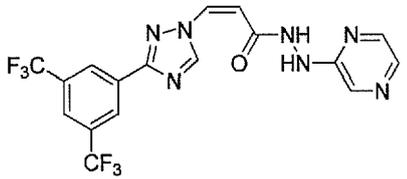
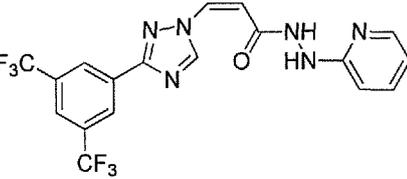
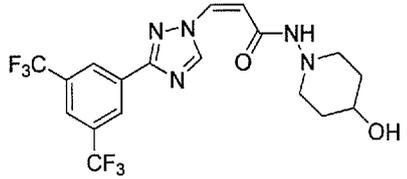
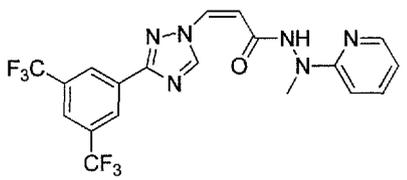
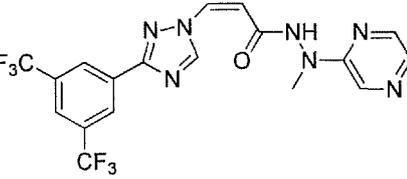
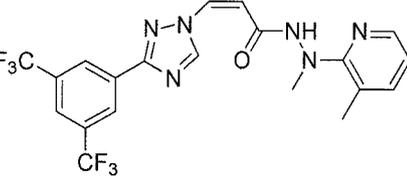
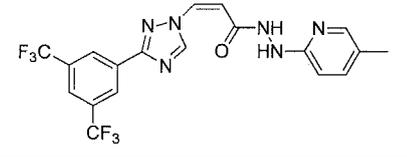
Ensayo farmacocinético (FC) y determinación de la relación cerebro: plasma

- ABC.** Se tomó la sangre de los ratones (N = 3) hasta contribuir a un total de 10 puntos temporales (predosis, 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas postdosis). Los ratones se sangraron de manera rotativa, contribuyendo cada ratón a 3 puntos temporales para la colección de muestras de sangre. En los puntos temporales designados, los animales se anestesiaron con isoflurano y se extrajo aproximadamente 110 µl de sangre por punto temporal mediante punción retroorbital en tubos de K₂EDTA (anticoagulante) previamente enfriados. Las muestras de sangre se pusieron en hielo húmedo y se centrifugaron (2000g, 5 min a 4 °C) para obtener plasma en 30 minutos de colección de muestras. Todas las muestras se almacenaron congeladas a aproximadamente -80 °C hasta el análisis. Antes del análisis, las muestras se mezclaron con patrón interno (dexametasona) en acetonitrilo, se agitaron vorticialmente, se centrifugaron y el sobrenadante se inyectó para el análisis. La concentración de los compuestos en plasma se determinó usando el instrumental de LCMS-MS (API 4000, Triple Quadruple con ionización de electronebulización; columna Acuity Ultra Performance Liquid Chromatography C18, con MeOH y ácido fórmico como disolventes orgánicos). Los valores del ABC se calcularon usando el paquete informático WinNonlin Professional 6.2, modelo farmacocinético no compartimental NCA200.
- Relación cerebro frente a plasma (C: P).** Se le dio una dosis (PO a 10 mg/kg) a un grupo separado de ratones (N = 3) y después se sacrificó en el momento de concentración máxima en plasma (T_{max} estimada a las 2 horas postdosis), momento en el cual se tomó el plasma terminal y el tejido cerebral. Tras la recolección, el tejido cerebral se enjuagó con solución salina fría, se secó con papel de filtro, se pesó y se congeló de manera instantánea colocándolo en hielo seco. Todas las muestras se almacenaron congeladas a aproximadamente -80 °C hasta el análisis. En el momento del análisis, el tejido cerebral se homogeneizó (solución homogeneizadora PBS, a pH 7,4), se mezcló con patrón interno (dexametasona) en acetonitrilo, se agitó vorticialmente, se centrifugó, y se inyectó el sobrenadante para el análisis de la concentración del compuesto usando el procedimiento de LC-MS-MS (API 4000, Triple Quadruple con ionización de electronebulización; columna Acuity Ultra Performance Liquid Chromatography C18, con MeOH y ácido fórmico como disolventes orgánicos). Las muestras de plasma se trataron con el mismo procedimiento (excepto por la etapa de homogeneización) y la concentración del compuesto en cada matriz se calculó basándose en las curvas patrón generadas. Los resultados del ensayo de FC y la relación C: P se presentan en la Tabla 2.

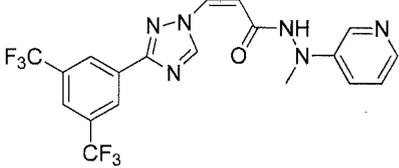
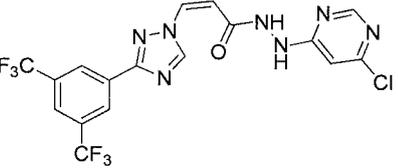
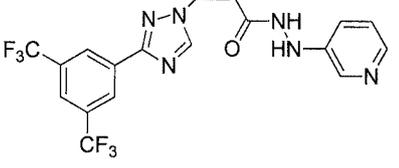
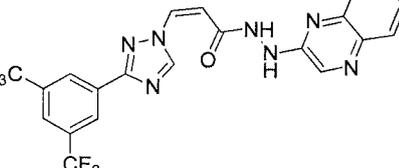
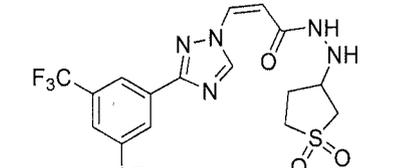
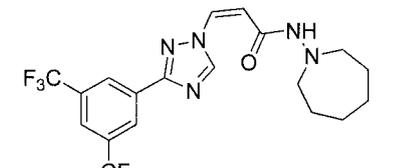
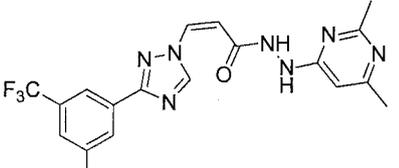
Tabla 2. Resultados del ensayo para compuestos de fórmula I y comparadores de los mismos (A = valor de CI₅₀ de <=1 µM; B = valor de CI₅₀ de 1-10 µM; C = valor de CI₅₀ de >10 µM; NE = no ensayado).

Comp. N.º	Estructura	Exportación de Rev	Ensayo de citotoxicidad	ABC _{Inf} (hr•ng/ml)*	C:P*
X-1**	 <p>Compuesto de referencia</p>	A	A	209 [‡]	NE
X-2***	 <p>Compuesto de referencia</p>	A	A	68,3 [†]	1,27 [†]
X-3	 <p>Compuesto de referencia</p>	A	A	12300	5,0

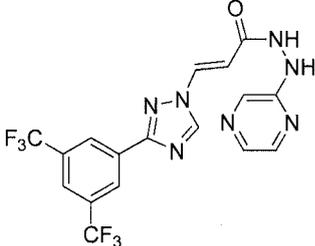
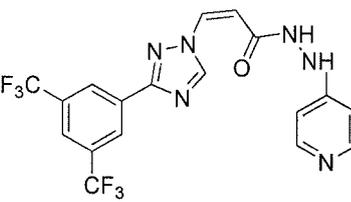
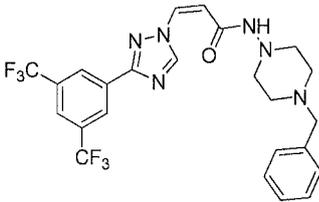
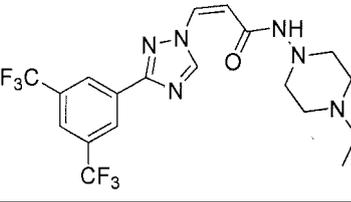
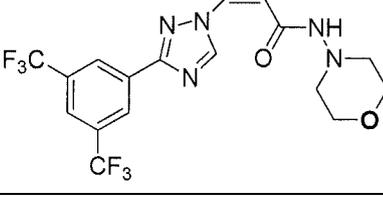
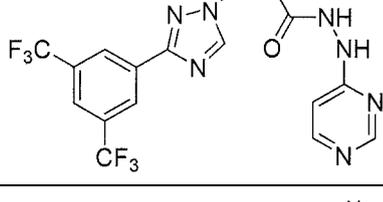
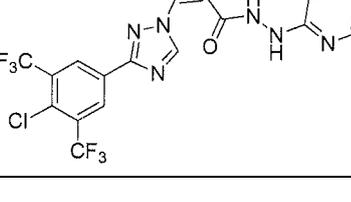
(continuación)

Comp. N.º	Estructura	Exportación de Rev	Ensayo de citotoxicidad	ABC _{Inf} (hr•ng/ml)*	C:P*
I-3		A	A	10100	0,71
I-4		A	A	10800	1,8
		NE	A	3850	1,4
I-6		NE	A	NE	NE
I-7		A	A	12200	1,5
I-8		A	A	4600	2,1
I-9		NE	A	NE	NE
I-10		NE	A	4170	0,77

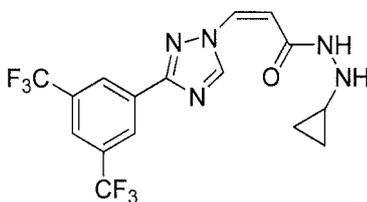
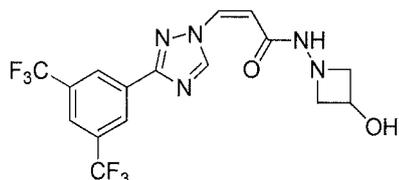
(continuación)

Comp. N.º	Estructura	Exportación de Rev	Ensayo de citotoxicidad	ABC _{Inf} (hr•ng/ml)*	C:P*
I-11		NE	A	NE	NE
I-12		A	A	24900	0,13
I-13		NE	A	NE	NE
I-14		NE	A	NE	NE
I-15		NE	A	NE	NE
I-16		NE	A	NE	NE
I-17		NE	A	NE	NE

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	Exportación de Rev	Ensayo de citotoxicidad	ABC _{Inf} (hr•ng/ml)*	C:P*
I-18		NE	A	7140	0,28
I-19		NE	A	4020	0,2
I-20		NE	A	NE	NE
I-21		NE	A	NE	NE
I-22		NE	A	NE	NE
I-23		NE	A	NE	NE
I-24		NE	A	3350	0,7

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	Exportación de Rev	Ensayo de citotoxicidad	ABC _{Inf} (hr·ng/ml)*	C:P*
I-25		NE	A	NE	NE
I-26		NE	A	NE	NE

* Dosificado en ratones a 10 mg/kg po.
 ** Compuesto 26 del documento US 2009/0275607.
 *** Compuesto 44 del documento US 2009/0275607.
 ‡ Los valores del ABC_{Inf} para el compuesto X-1 dosificado en ratones a 10 mg/kg po estaban por debajo del límite de cuantificación. Datos documentados para 5 mg/kg iv.
 † Dosificado en ratas a 10 mg/kg po.

El ABC_{Inf} para el compuesto X-1 estaba por debajo del límite de detección cuando se dosificó en ratones a 10 mg/kg po. Cuando se dosificó a 5 mg/kg iv, el compuesto X-1 presentó una exposición mínima, tal como se indica mediante el bajo ABC_{Inf} de 209 hr·ng/ml. La relación cerebro frente a plasma para el compuesto X-1 no se determinó debido a sus despreciables niveles de exposición cuando se dosificaron po.

- 5 El ABC_{Inf} para el compuesto X-2 se calculó que era 68,3 hr·ng/ml cuando se dosificó en ratas a 10 mg/kg po. Tales niveles de exposición son extremadamente bajos cuando se comparan con el compuesto X-3 y con los compuestos de fórmula I de la presente invención. Sin embargo, el compuesto X-2 presenta una moderada relación de cerebro frente a plasma. El bajo ABC_{Inf} junto con una relación cerebro frente a plasma no despreciable sugiere que el compuesto X-2 puede atravesar la BHE a pesar de los bajos niveles de exposición. Se cree que el compuesto X-2
- 10 tendría una relación cerebro frente a plasma significativamente más alta si aumentase su ABC_{Inf}.

El ABC_{Inf} para el compuesto X-3 se calculó que era 12300 hr·ng/ml cuando se dosificó en ratas a 10 mg/kg po, lo que indica una buena exposición. Sin embargo, el compuesto X-3 demostró una elevada relación C: P de 5,0.

- 15 Los compuestos de fórmula I se caracterizan por un ABC_{Inf} de más de aproximadamente 3300 hr·ng/ml, en la mayoría de los casos mayor de aproximadamente 3500 hr·ng/ml y una relación C: P relativamente baja (<2,5). Generalmente, los mayores niveles de exposición de un agente terapéutico aumentan la probabilidad de penetración en el cerebro. Es, por lo tanto, sorprendente e inesperado que los compuestos de fórmula I presenten unos altos niveles de ABC_{Inf} y relaciones de cerebro frente a plasma relativamente bajas.

Actividad in vivo e in vitro de los compuestos de la invención frente al cáncer de mama

- 20 Los cánceres de mama de tipo basal (CMTB) representan hasta el 15 % de los cánceres de mama (CM) y son normalmente cánceres de mama triple negativo (CMTN) y se caracterizan por la ausencia del receptor de estrógenos (RE), del receptor de progesterona (RP) y la amplificación de HER-2. Además, la mayoría de los CM asociados al BRCA1 son CMTB y CMTN, que expresan citoqueratinas basales y EGFR. El CMTB se caracteriza por un fenotipo agresivo, alto grado histológico, y malos resultados clínicos con altas tasas de recurrencia y de metástasis. Se requieren terapias adicionales. La actividad de los compuestos de la invención, por ejemplo, el
- 25 compuesto I-3, se evaluó en diversas líneas celulares de cáncer de mama tanto *in vitro* como *in vivo*.

Inhibición in vivo de xenoinjerto de MCTN (cáncer de mama triple negativo)

- 30 Las células MDA-MB-468 (ATCC n.º HTB-132) triple negativas se obtuvieron de ATCC. Estas células se cultivaron en medio L-15 de Leibovitz suplementado con suero de ternera fetal (FCS) al 10 %, penicilina y estreptomycinina al 1 % y L-glutamina 2 mM. Las células se subcultivaron mediante dilución a una proporción de 1:3. Se usaron cincuenta (50) ratones SCID hembra (Charles River Labs), de 5 a 6 semanas de vida, con un peso corporal medio previo al tratamiento de 19,2 gramos. Los ratones SCID se inocularon s. c. en el flanco izquierdo con 5×10^6 células MDA-MB-468. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de entre 100 y 200 mm³, los ratones se dividieron de manera aleatoria y prospectiva en un grupo de control de vehículo de diez (10) ratones y cinco grupos de tratamiento de ocho (8) ratones por grupo. Los grupos fueron tal como sigue:

- Vehículo (Pluronic al 1 %, PVP al 1 % en agua destilada)
 50 mg/kg de 5FU
 5 mg/kg de compuesto I-3 lunes (L), miércoles (Mi), viernes (V)
 15 mg/kg de compuesto I-3, L, Mi, V
 25 mg/kg de compuesto I-3 L, Mi, V
 25 mg/kg de compuesto 1-3 L, jueves (J).

- 10 Todas las administraciones fueron a través de la vía oral. Los animales se alimentaron con alimento para roedores Labdiet® 5053 (previamente esterilizado) y se proporcionó agua estéril a voluntad. Los tumores se midieron una vez cada dos días con microcalibres y el volumen del tumor se calculó como (longitud x anchura x anchura)/2. Todos los animales se pesaron todos los días con el fin de evaluar diferencias en peso entre los grupos de tratamiento y controlar el bienestar de los animales. Cualquier animal que presentaba una pérdida de peso de más del 20 % del peso inicial durante el traspaso del estudio se sacrificó. Cualquier animal con un tumor de más de 1500 mm³ de volumen también se sacrificó. La supervivencia se registró diariamente. Las soluciones de dosificación se prepararon de manera reciente cada día. El compuesto I-3 se suministró como un polvo liofilizado que contiene el 67,8 % de producto farmacéutico con el resto compuesto por Pluronic F-68 y PVP K29/32. Esto se preparó resolviendo el polvo liofilizado a una tasa de 6,64 mg/90 µl en agua esterilizada, y diluyendo tanto como fuera necesario en vehículo (Pluronic F-68 al 1 % y PVP K29/32 al 1 %) en agua estéril. Todas las soluciones de dosificación del compuesto I-3 se dosificaron a 0,1 ml/10 g. Las diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento se determinaron usando la suma de rangos de Mann-Whitney o las pruebas de ANOVA con un valor crítico de 0,05.
- 20 En el día 33 tras la inoculación, se extirparon los tumores. La FIG. 1 es un gráfico del volumen tumoral en función del tiempo y muestra que el compuesto I-3 presentó eficacia de un modo dependiente de la dosis, inhibiendo desde aproximadamente el 60 % (5 mg/kg lunes, miércoles, viernes) hasta casi el 100 % del crecimiento tumoral (para el régimen de 25 mg/kg lunes, jueves) en comparación con los animales tratados con vehículo. Además, se toleró bien el compuesto I-3.
- 25 Tras la extirpación, los tumores también se tiñeron para las proteínas supresoras de tumores (PST) FOXO3a, IκB y p27, y la localización nuclear de las PST se confirmó mediante inmunohistoquímica.

Inhibición de la proliferación y citotoxicidad en líneas celulares de CMTN y CM luminal

Se usó el ensayo de proliferación celular AQueous One Solution de CellTiter 96® (Promega) para estudiar la citotoxicidad y las propiedades citostáticas del compuesto I-3 en diversas líneas celulares de CMTN y CM luminal.

- 30 Las células se cultivaron a 5x10³ a 1,5x10⁴ células (dependiendo del tipo celular) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en 100 µl de medio de cultivo fresco y se permitió que las células adherentes se adhiriesen durante toda la noche. Las soluciones madre de los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular para obtener ocho concentraciones de cada fármaco, que varían desde 1 nM hasta 30 µM y se usó DMSO a menos del 1 % v/v como un control negativo. Las soluciones del fármaco resultantes se transfirieron a las células. Después de 72 h de tratamiento, se añadieron 20 µl de reactivo AQueous de CellTiter 96® en cada pocillo de las placas de ensayo de 96 pocillos y la placa se incubó a 37 °C durante 1-4 horas en una atmósfera húmeda con CO₂ al 5 %. Después se registró la absorbancia de cada pocillo a 490 nm usando un lector de placa de 96-pocillos. En la mayoría de los casos, el ensayo se realizó por triplicado y los resultados se presentaron como la concentración inhibitoria semimáxima (CI₅₀). Se representó la densidad óptica frente a la concentración del compuesto y se analizó usando ecuaciones de regresión no lineal (ajuste en Excel) y se calculó la CI₅₀ para cada línea celular frente al compuesto I-3.

- 45 Los resultados del ensayo de la proliferación celular se muestran en la Tabla 3. Los resultados demuestran la potente citotoxicidad del compuesto I-3 de nueve de quince líneas celulares de CM ensayadas. El compuesto se consideró potente en una línea celular si tenía un valor de CI₅₀ de menos de aproximadamente 1,0 µM. Las líneas celulares en las que el compuesto I-3 tuvo un valor de CI₅₀ de menos de 1,0 µM se consideraron líneas celulares sensibles, mientras que las líneas celulares en las que el compuesto I-3 tuvo un valor de CI₅₀ de más de 1,0 µM se consideraron líneas celulares resistentes. Siete de nueve líneas celulares sensibles eran de CMTN. Los análisis genómicos de todas las líneas de CM indicaron que el estado de p53, PI3K/AKT y BRCA1 o 2 no afecta a la citotoxicidad.

50 Tabla 3. Valores de CI₅₀ para el compuesto I-3 en diversas líneas celulares de cáncer de mama.

Línea celular	Tipo	CI ₅₀ (µM)	Línea celular	Tipo	CI ₅₀ (µM)
MDA-MB-468	BaB	0,01	HCC-1569	BaA	0,96
MDA-MB-231	BaB	0,01	MDA-MB-157	BaB	1,3
DU4475	Lu	0,013	HS578T	BaB	1,5
BT-549	BaB	0,02	BT-20	BaA	1,5
MCF12A	BaB	0,15	HCC-202	Lu/HER+	5,2
MCF10A	BaB	0,18	HCC-1428	Lu	10,4
UACC812	Lu	0,59	ZR7530	Lu/HER+	19

(continuación)

Línea celular	Tipo	CI ₅₀ (µM)	Línea celular	Tipo	CI ₅₀ (µM)
HCC-1143	BaA	0,6			

El compuesto I-3 induce apoptosis e inhibe el crecimiento de CM a largo plazo

5 Se evaluó la capacidad del compuesto I-3 para inducir apoptosis e inhibir el crecimiento a largo plazo de líneas celulares de CM seleccionadas.

Las células MDA-MB-468 de CMTN, DU4475 y HS578T de CMTN se expusieron a concentraciones del compuesto I-3 que varían de 0 a 10 µM durante 24 horas. Después de 24 horas, los extractos celulares de proteínas completas se dejaron correr sobre inmunotransferencias y se expusieron a anticuerpos frente a las proteínas indicadas en las FIGS. 2A-2C.

10 Las FIGS. 2A-2C son imágenes de inmunotransferencias obtenidas a partir de unas pocas de las líneas celulares más resistentes y más sensibles descritas anteriormente, incluyendo MDA-MB-468 de CMTN, DU4475 y HS578T de CMTN. El estudio muestra que el compuesto I-3 induce apoptosis en las líneas celulares sensibles de CMTN y CM luminal (MDA-MB-468 y DU4475, respectivamente) tras 24 horas, tal como se indica mediante el descenso en PARP y caspasa 3, dos marcadores apoptóticos, y el aumento en PARP escindida y caspasa 3 escindida. Por el contrario, solo se observó un aumento despreciable en PARP escindida y caspasa 3 escindida cuando una línea celular resistente, HS578T, se trató con el compuesto I-3.

15 También se llevaron a cabo ensayos de crecimiento a largo plazo, en los que las células MDA-MB-468, MDA-MB-231 y HS578T se trataron con compuesto I-3 1 µM y se incubaron durante 7 (HS578T) o 10 (MDA-MB-468 y MDA-MB-231) días. Al final del ensayo, los medios se retiraron de las células y las células restantes se tiñeron con cristal violeta. El estudio demostró que el compuesto I-3 inhibía el crecimiento a largo plazo de las tres líneas celulares, incluyendo tanto las líneas celulares de CM sensibles (MDA-MB-468 y MDA-MB-231) como las resistentes (HS578T).

El compuesto I-3 aumenta la FOXO3a y IκB nucleares en líneas celulares de CMTN

25 Las células MDA-MB-468 de CMTN Basal A y BT-20 de CMTN Basal B se expusieron a DMSO o a compuesto I-3 1 µM durante 24 horas y después se tiñeron para FOXO3a o IκB con o sin tinción nuclear de DAPI. Las células teñidas se examinaron para la localización nuclear. Tras el tratamiento con el compuesto I-3, tanto FOXO3a como IκB se localizaron en el núcleo celular, mientras que en las células tratadas con DMSO, tanto FOXO3a como IκB se localizaron en el citoplasma.

Efecto del compuesto I-3 sobre proteínas antiapoptóticas y del ciclo celular en dos líneas celulares de CMTN

30 Se examinó el efecto de concentraciones en aumento del compuesto I-3 sobre células MDA-MB-468 y HS578T. Las células MDA-MB-468 y HS578T se expusieron a concentraciones en aumento del compuesto I-3 durante 24 horas y los niveles totales de proteína celular de diversas proteínas se ensayaron con anticuerpos contra las proteínas indicadas en la FIG. 3.

35 La FIG. 3 muestra que, a pesar de la diferencia de aproximadamente 100 veces en la CI₅₀ del compuesto I-3 en las dos líneas celulares tras 72 horas (10 nM frente a 1,5 µM), se observó una reducción en MCL-1 en ambas líneas celulares en respuesta a las concentraciones en aumento del compuesto I-3.

40 Los experimentos descritos en el Ejemplo 32 indican que la inhibición de la exportación nuclear mediada por CRM1 mediante los compuestos de la invención, incluyendo el compuesto I-3, induce la localización nuclear y la activación de las proteínas de los genes supresores de tumores, lo que da como resultado la apoptosis selectiva, la citotoxicidad de las células cancerosas y la inhibición del crecimiento tumoral.

Ejemplo 33: Artritis inducida por anticuerpos monoclonales (CAIA)

Los ratones BalbC se asignaron aleatoriamente a jaulas el día de la llegada (-1) y cada grupo (n=8) se asignó a los grupos de tratamiento mostrados a continuación con el siguiente régimen:

Vehículo:	Día 4 PO, 6, 8, 10
Dexametasona:	1 mg/kg IP los días 4, 6, 8, 10
Compuesto I-4:	4 mg/kg PO, Día 4, 6, 8,10
Compuesto I-4:	7,5 mg/kg PO, Día 4, 6, 8,10
Compuesto I-4:	15 mg/kg PO, Día 4, 6, 8,10

45 El estado de salud de los animales se examinó en la llegada. Solo los animales con buena salud se aclimataron a las condiciones del laboratorio y se usaron en el estudio. A los animales se les proporcionó a voluntad una dieta

comercial para roedores y acceso libre a agua para beber, suministrada a cada jaula mediante botellas de polietileno con tubos para beber de acero inoxidable. Se establecieron condiciones ambientales controladas de manera automática para mantener la temperatura a 20-24 °C con una humedad relativa (HR) del 30-70 %, un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas y 10-30 cambios de aire/hora en la habitación del estudio. La temperatura, la HR y el ciclo de luz se controlaron diariamente mediante el ordenador de control. A los animales se les dio un único número de identificación del animal y en el día 0 del estudio cada animal recibió una inyección de mezcla de anticuerpos (200 ul de 10 mg/ml) en la vena de la cola. La mezcla de anticuerpos se suministró por MD Biosciences (n.º de catálogo: CIA-MAB-50). El día 3, tras la única administración de mAb, todos los animales se sometieron a una administración de LPS (200 ul de 0,5 mg/ml) mediante una única inyección intraperitoneal (IP). La LPS se suministró por MD Biosciences (n.1 de catálogo: MDLPS. 5). A los ratones se les examinó en busca de señales de respuestas artritogénicas en las articulaciones periféricas en el día 0. Desde la aparición de la enfermedad, la respuesta artritogénica se examinará en los días del estudio 3-8, 10 y 12. Las reacciones a la artritis se documentan para cada pata de acuerdo con una escala de 0-4 en orden ascendente de gravedad.

Puntuación de la artritis	Grado
Sin reacción normal	0
Enrojecimiento e hinchazón en tobillo/muñeca leves pero definidos o enrojecimiento e hinchazón evidente limitada a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados	1
Enrojecimiento e hinchazón en tobillo/muñeca de moderada a grave	2
Enrojecimiento e hinchazón de la pata entera incluyendo los dedos	3
Máxima inflamación de la extremidad con múltiples articulaciones implicadas	4

Los animales hallados en estado moribundo, los animales con lesiones cutáneas sobre una pata con artritis o con un descenso del peso corporal mayor del 20 % y los animales que presentaron un intenso dolor y síntomas perdurables de un grave sufrimiento se sacrificaron por razones humanas. El dolor agudo o el sufrimiento se evaluó caso por caso por técnicos con experiencia en animales. En resumen, sin embargo, las evaluaciones buscaron vocalizaciones anómalas, aislamiento de otros animales, falta de voluntad para usar extremidades, respuesta anómala a la manipulación, temblores y postura. Los animales se sacrificaron mediante inhalación de CO₂ seguida por luxación cervical. La evaluación se basa principalmente en los valores medios de la puntuación de la artritis y las mediciones del grosor de la pata. También se llevaron a cabo análisis estadísticos sobre el peso corporal. Cuando fue apropiado, se aplicaron los análisis de datos mediante ANOVA con análisis post hoc de Tukey para determinar la significación de los efectos del tratamiento.

Como parte de este modelo, los animales perdieron peso rápidamente durante los primeros 5-8 días y lentamente comenzaron a ganar/perder peso en función de la progresión de la enfermedad. I-4 aumentó la tasa de ganancia de peso en comparación con los grupos de tratamiento con vehículo o con dexametasona. La FIG. 4 es un gráfico del peso corporal medio frente al tiempo durante los días 0 a 12 en los ratones BALB/c macho con artritis inducida por anticuerpos sometidos al modelo.

Además, Los animales sometidos al modelo CAIA típicamente comenzaron a presentar síntomas de artritis alrededor del día 4 y a medida que la enfermedad avanza, las puntuaciones totales de artritis aumentaron en función del tiempo. El tratamiento con el compuesto I-4 disminuyó significativamente la puntuación total cuando se comparó con el vehículo y presentó un efecto dependiente de la dosis. La FIG. 5 es un gráfico las puntuaciones totales de artritis clínica frente al tiempo durante los días 0-12 en los ratones BALB/c macho con artritis inducida por anticuerpos sometidos al modelo.

35 Ejemplo 34: Modelo de psoriasis inducida por PMA

Los ratones BALB/c se alojaron en jaulas con ventilación individual en un ambiente controlado (temperatura de 22 ± 1 °C, humedad de 70 ± 5 % y ciclos de 12 h de luz/12 h de oscuridad) en la instalación de los animales. Los ratones tuvieron acceso a gránulos de pienso comercialmente disponible y a agua potable tratada con UV a voluntad. Se alojaron 4 ratones por jaula con ventilación individual. Cada animal en la jaula se identificó mediante la cola. Se distribuyeron aleatoriamente 8 ratones por grupo en diferentes grupos de tratamiento de acuerdo con el peso corporal. Tras la distribución aleatoria, el peso corporal medio de todos los grupos fue equivalente. El diseño del estudio fue Grupo 1: No tratados previamente, vehículo de DMSO al 1 % (10-30 ul, tópico, una vez al día), Grupo 2: PMA, vehículo de DMSO al 1 % (10-30 ul, tópico, una vez al día), Grupo 3: PMA, I-4 10 mg/kg en PVP/Pluronic (oral, L-Mi-V; Día 1-día 3-día 5-día 7), Grupo 4: PMA, 25 mg de betametasona al 0,1 % (patrón de referencia) (tópico una vez al día)

Se administraron 4 ug de forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) en 20 ul de acetona todos los días a las orejas de los ratones. Comenzando desde el día 2, la inflamación dérmica/psoriasis inducida por PMA se manifestó con aumentos en el índice de actividad de la enfermedad clínica asociado a un aumento en el grosor de la oreja, la descamación de la piel de la oreja y el plegado de la piel de la oreja. Se evaluaron los siguientes parámetros: (i) el grosor de la oreja, (ii) la descamación de la piel de la oreja. Esto se basará en un índice de puntuación - 0, sin descamación; 1, descamación leve; 2, descamación moderada; 3, descamación grave. (iii) el plegado de la piel de la oreja. Esto se

basará en un índice de puntuación - 0, sin plegado; 1, plegado leve; 2, plegado moderado; 3, plegado grave, (iv) el peso de la oreja (el día del sacrificio).

5 La FIG. 6 es un gráfico de barras que proporciona la puntuación del grosor de la oreja, la descamación de la piel de la oreja y el plegamiento de la piel de la oreja. Los resultados demuestran que la administración oral del compuesto I-4 a 10 mg/kg redujo el espesor medio de la oreja de una forma estadísticamente significativa en comparación con el vehículo. La eficacia obtenida con I-4 fue comparable con la betametasona de control positivo. Además, se toleró bien el compuesto I-4.

Ejemplo 35: Reconocimiento de nuevos objetos

10 Para el ensayo de reconocimiento de nuevos objetos, las ratas Zucker se colocaron en una cámara de ensayo (dimensiones 66 cm x 45,7 cm x 45,7 cm; L x An x Al). No se permitió alimento ni agua durante el ensayo. El ensayo tuvo 3 fases: a) Fase de familiarización: Las ratas se colocaron individualmente en cámaras de ensayo y se les permitió explorar libremente durante 60 min. La distancia recorrida por el animal durante esta fase se registró usando un programa informático de rastreo (AnyMaze system). El fin de esta fase fue familiarizar a los animales con el aparato del ensayo. Esta fase del ensayo se llevó a cabo en el día 1. b) Fase de muestreo: El día 2, las ratas se colocaron individualmente en la cámara de ensayo durante 3 minutos y se les permitió explorar libremente la plataforma de ensayo que contenía 2 objetos novedosos idénticos (por ejemplo, cubo de metal, cilindro de plástico) colocados en 2 esquinas de la cámara de ensayo. La distancia recorrida por el animal durante esta fase de muestreo se registró de manera automática, así como el tiempo empleado por el animal al interactuar con los objetos novedosos, usando un programa informático de rastreo y la observación visual. La interacción con el objeto se definió como una interacción activa con el hocico de los animales en contacto o en proximidad inmediata al objeto. c) Fase de ensayo: 1 hora después de la fase de muestreo, las ratas se colocaron de nuevo en la cámara de ensayo durante 3 minutos y se les permitió explorar libremente la plataforma de ensayo que contenía 2 objetos, uno de los cuales fue el objeto presentado durante la fase de muestreo, y el segundo, un objeto novedoso que fue único para la fase de ensayo. Los 2 objetos se colocaron en las mismas 2 esquinas de la cámara de ensayo tal como se usaron para la fase de muestreo. La distancia recorrida por el animal durante esta fase de ensayo se registró de manera automática, así como el tiempo empleado por el animal al interactuar con los objetos novedosos y familiares, usando un programa informático de rastreo y la observación visual. Las puntuaciones de interacción con el objeto durante la fase de muestreo y la fase de ensayo se registraron de manera independiente por 2 observadores. La puntuación final representa la puntuación de diferencia entre cada lectura. Las puntuaciones de preferencia del objeto presentadas como D1 (es decir, tiempo empleado en explorar el objeto novedoso - tiempo empleado en explorar el objeto familiar; por lo tanto, una puntuación positiva representa una preferencia por el objeto novedoso), y D2 (es decir, $D1 / (a + b)$; puntuación D1 dividida entre el tiempo global de exploración de objetos).

15 La FIG. 7 proporciona un conjunto de gráficos que presentan la preferencia por el objeto de las ratas Zucker no tratadas y tratadas con I-4. De la FIG. 7 se puede ver que el compuesto I-4 administrado por vía oral en dosis de 0,625, 1,25 y 2,5 mg/kg tiende a mejorar el reconocimiento de nuevos objetos en ratas Zucker y que el compuesto I-4 fue bien tolerado.

Ejemplo 36: Estudio de alimentación en ratas Zucker obesas

20 Las ratas Zucker (fa/fa) macho y las ratas Zucker esbeltas (ambas de Charles River) a 10 semanas de vida - un punto temporal al cual las ratas Zucker fa/fa deberían presentar elevada ingesta de alimento, masa corporal y un elevado perfil de lípidos en plasma en relación con sus compañeras "esbeltas" se alojaron individualmente en jaulas con fondos de plástico y se les dio 14 días para que se habituasen. Durante este periodo, el peso corporal de los animales, la ingesta de alimento y de agua se registraron diariamente. A todos los animales se les dio acceso a voluntad a comida estándar de laboratorio y agua a lo largo del estudio. Una vez que se recopilaron los datos de la ingesta de 14 días de partida, las ratas Zucker obesas se asignaron a grupos de tratamiento basándose en los datos equivalentes de partida, es decir, todas las ratas Zucker obesas tuvieron ingestas diarias de alimento/agua y pesos corporales equivalentes. Durante esta fase, las ratas también recibieron dos administraciones de vehículo como familiarización con el procedimiento de dosificación. Inmediatamente después de la fase de partida, comenzó la fase del tratamiento. El artículo de ensayo y el vehículo se administraron aproximadamente 1 hora antes del comienzo del ciclo de oscuridad. Las pautas de las dosis variaron en función del grupo: la dosificación semanal de 5 veces fue de lunes-viernes. El diseño del estudio fue el siguiente: Grupo A = ratas Zucker esbeltas macho, tratamiento con vehículo de 5 veces a la semana, oral, n = 6, Grupo B = ratas Zucker obesas macho, tratamiento con vehículo de 5 veces a la semana, oral, n = 6, Grupo C = ratas Zucker obesas macho, 2,5 mg/kg de I-4, 5 veces a la semana, oral, n = 6.

25 El peso corporal diario y la ingesta diaria de alimento y agua se midieron en aproximadamente el mismo momento del día. En el día -1 y en el día 7 de la fase de tratamiento.

30 La FIG. 8A proporciona la ingesta de alimento acumulada y promedio en ratas Zucker obesas y esbeltas (W/O indica el período de lavado (del inglés *washout*)). La administración oral del compuesto I-4 a 2,5 mg/kg 5 veces a la semana redujo la ingesta media y acumulada de alimento en ratas Zucker obesas (fa/fa). Se toleró bien el compuesto I-4.

La FIG. 8B proporciona el peso corporal promedio y porcentual en ratas Zucker obesas y esbeltas (W/O indica el período de lavado). La administración oral de I-4 a 2,5 mg/kg 5 veces a la semana redujo significativamente la ganancia en peso en comparación con las ratas Zucker *fa/fa* de control. Con fase de lavado de 2 días, la ganancia en peso corporal se redujo en comparación con las ratas Zucker *fa/fa* de control. Se toleró bien el compuesto I-4.

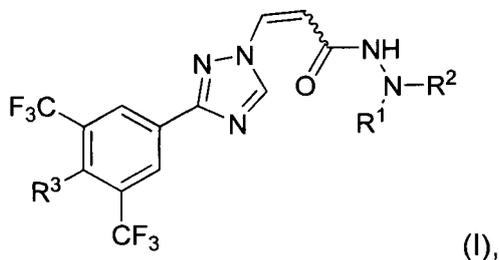
5 Referencias

- Cronshaw JM and Matunis MJ. 2004. The nuclear pore complex: disease associations and functional correlations *TRENDS Endocrin Metab.* 15: 34-39
- Falini B y col. 2006. Both carboxy-terminus NES motif and mutated tryptophan(s) are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leukemic mutants in NPMc+ AML *Blood.* 107: 4514-4523.
- 10 Cai X and Liu X. 2008. Inhibition of Thr-55 phosphorylation restores p53 nuclear localization and sensitizes cancer cells to DNA damage. *PNAS.* 105: 16958-16963.
- Daelemans D, Afonina E, Nilsson J 2002 A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(22): 14440-5.98052-2517.
- 15 Davis JR y col. 2007. Controlling protein compartmentalization to overcome disease *Pharmaceut Res.* 24: 17-27.
- Freundt E, Yu L, Park E, et al 2009 Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. *J Virol* 83(13): 6631-40.
- Ghildyal R, Ho A, Dias M, et al 2009 The respiratory syncytial virus matrix protein possesses a Crm1-mediated nuclear export mechanism. *J Virol* 83(11): 5353-62.
- 20 Ghosh CC et al 2008 Analysis of nucleocytoplasmic shuttling of NF kappa B proteins in human leukocytes. *Methods Mol Biol.* 457: 279-92.
- Gupta N et al 2008 Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can J Ophthalmol.* 2008 Feb; 43(1): 53-60.
- Hoshino L y col. 2008. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology.* 75: 113-119.
- 25 Lain S y col. 1999a An inhibitor of nuclear export activates the p53 response and induces the localization of HDM2 and p53 to U1A-positive nuclear bodies associated with the PODs *Exp Cell Res.* 248: 457-472.
- Lain S y col. 1999b. Accumulating active p53 in the nucleus by inhibition of nuclear export: a novel strategy to promote the p53 tumor suppressor function *Exp Cell Res.* 253: 315.
- Muller PA y col. 2009 Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. *Traffic* 10(5): 514-27.
- 30 Mutka S 2007 Nuclear Export Inhibitors (NEIs) as novel cancer therapies AACR Annual Meeting. Poster 5609.
- Mutka S, Yang W, Dong S, y col. 2009. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer Res.* 69: 510-7.
- Nakahara J y col. 2009. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis *J Clin Invest.* 119: 169-181.
- 35 Noske A y col. 2008. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. *Cancer.* 112: 1733-1743.
- Pollard V & Malim M. 1998 The HIV-1 Rev protein *Annu Rev Microbiol* 52: 491-532.
- Rawlinson S, Pryor M, Wright P, Jans D 2009 CRM1-mediated nuclear export of dengue virus RNA polymerase NS5 modulates interleukin-8 induction and virus production. *J Biol Chem* 284(23): 15589-97.
- 40 Sanchez V, Mahr J, Orazio N, et al 2007 Nuclear export of the human cytomegalovirus tegument protein pp65 requires cyclin-dependent kinase activity and the Crm1 exporter. *J Virol* 81(21): 11730-6.
- Sorokin AV y col. 2007. Nucleocytoplasmic transport of proteins. *Biochemistry* 72: 1439-1457.
- Terry LJ y col. 2007. Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport. *Science* 318: 1412-1416.
- 45 Van der Watt PJ y col. 2008. The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. *Int J Canc.* 124: 1829-1840.
- Walsh MD y col. 2008 Exportin 1 inhibition attenuates nuclear factor-kappaB-dependent gene expression. *Shock* 29: 160-166.
- Williams P, Verhagen J, Elliott G 2008 Characterization of a CRM1-dependent nuclear export signal in the C terminus of herpes simplex virus type 1 tegument protein UL47. *J Virol* 82(21): 10946-52.
- 50 Yang W 2007 Anti-tumor activity of novel nuclear export inhibitors (NEIs) in multiple murine leukemia models. AACR Annual Meeting. Poster 5597.
- Yao Y y col. 2009. The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma. *Oncol Rep.* 21: 229-35.
- 55 Zimmerman TL et al 2006 Nuclear export of retinoid X receptor alpha in response to interleukin-1beta-mediated cell signaling: roles for JNK and SER260. *J Biol Chem* 281: 15434-15440.

Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito de manera particular con referencias a las realizaciones ejemplares de la misma, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y en los detalles de la misma sin alejarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

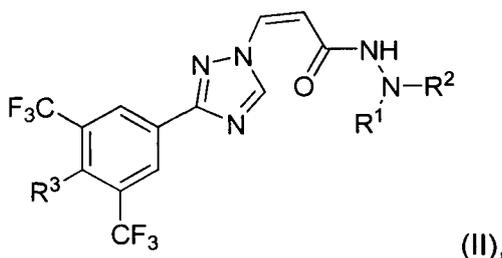
1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R¹ se selecciona entre hidrógeno y metilo;
 R² se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo y ciclopropilo, en la que R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y halógeno; o
 10 R¹ y R² se toman junto con sus átomos intermedios para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;
 R³ se selecciona entre hidrógeno y halo; y
 ~~~ representa un enlace sencillo en el que un doble enlace carbono-carbono unido al mismo está en una configuración (E) o (Z).

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula estructural II:



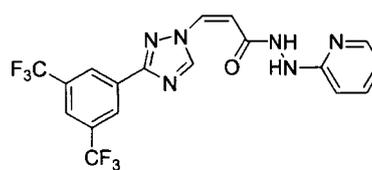
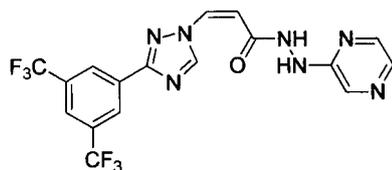
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

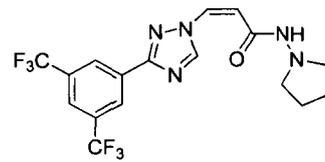
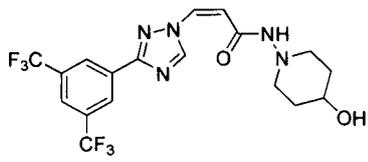
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

- 20 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo; y  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirimidin-4-ilo, en la que R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con un único sustituyente seleccionado entre metilo y cloro; o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

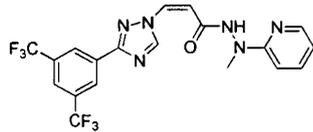
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto está representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

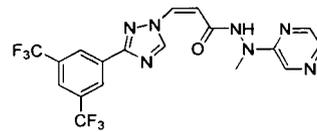




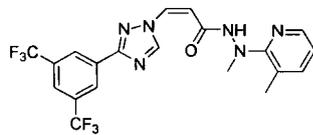
I-6,



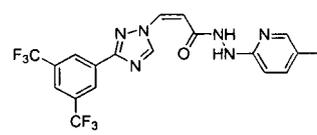
I-7,



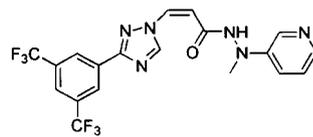
I-8,



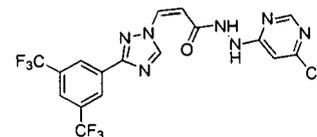
I-9,



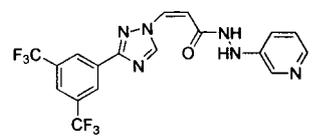
I-10,



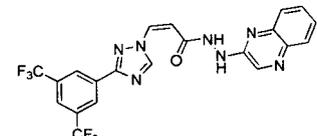
I-11,



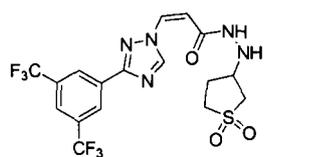
I-12,



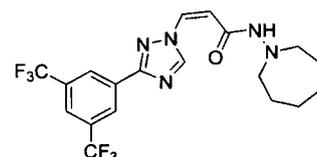
I-13,



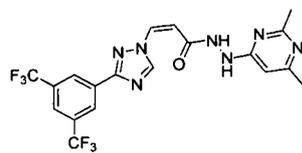
I-14,



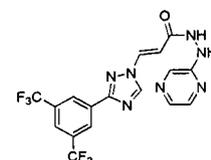
I-15,



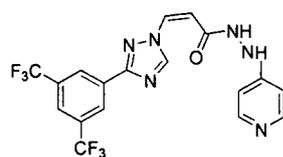
I-16,



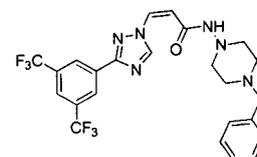
I-17,



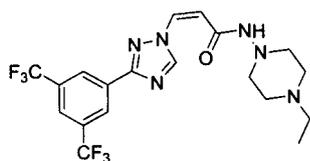
I-18,



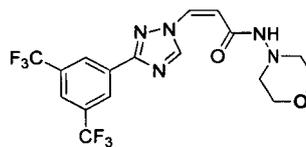
I-19,



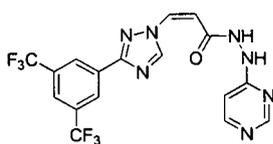
I-20,



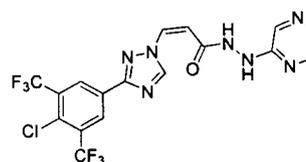
I-21,



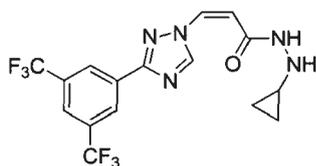
I-22,



I-23,

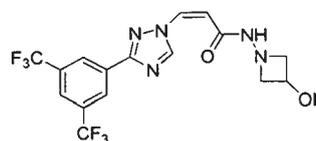


I-24,



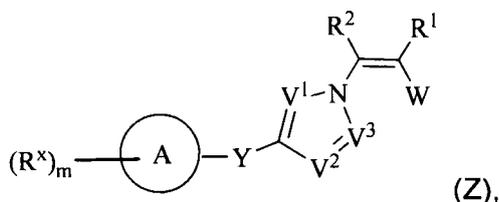
I-25

o



I-26.

- 5 6. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que opcionalmente la composición incluye adicionalmente un segundo agente terapéutico útil para tratar cáncer.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de CRM1 en un sujeto que lo necesite.
- 10 8. El compuesto para su uso o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el trastorno se selecciona de un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una infección vírica, un trastorno oftalmológico, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno de crecimiento tisular anómalo, un trastorno relacionado con la ingesta de alimentos, alergias y un trastorno respiratorio.
- 15 9. El compuesto para su uso o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el trastorno es cáncer; en el que opcionalmente el compuesto o la composición se administra junto con un segundo agente terapéutico útil para tratar cáncer.
10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de CRM1.
- 20 11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula Z:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 25 el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;  
 Y es un enlace covalente o -L-;  
 L es un radical hidrocarburo C<sub>1-8</sub> bivalente saturado o insaturado, lineal o ramificado, en el que una o dos

unidades de metileno de L se sustituyen opcionalmente por -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(S)-, -C(NOR)-o -C(NR)-;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C<sub>1-6</sub>, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada uno de V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup> y V<sup>3</sup> es independientemente C(R<sup>y</sup>) o N;

cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)OR, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>R;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, tritio o halógeno;

W es -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>4</sup> es independientemente -R, o

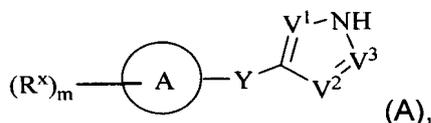
dos R<sup>4</sup> en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)OR, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>R; y

cada m y n es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

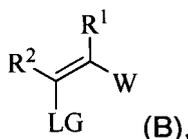
que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula A:



en la que cada uno de anillo A, R<sup>x</sup>, Y, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup> y m son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula Z; y

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula A con una olefina de fórmula B:



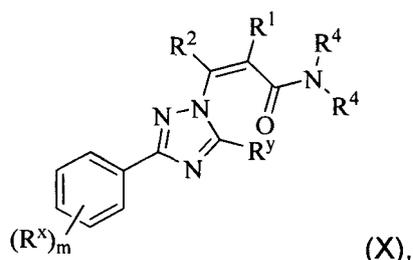
en la que:

LG es halógeno, -OSO<sub>2</sub>R u -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y

cada uno de W, R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula Z;

en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para formar un compuesto de fórmula Z.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula Z está representado por un compuesto de fórmula X:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 cada uno de  $R^x$  y  $R^y$  se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)OR, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>R;

10 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C<sub>1-6</sub>, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o

15 dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, deuterio, tritio o halógeno;

15 cada  $R^4$  es independientemente -R, o

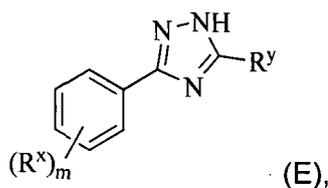
20 dos  $R^4$  en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que el anillo formado de este modo está opcionalmente sustituido con -(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>;

20 cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)OR, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>R; y

25 cada m y n es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

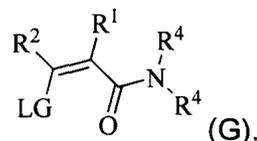
que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula E:



30 en la que cada uno de  $R^x$ ,  $R^y$  y m son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula X; y

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula E con una olefina de fórmula G:



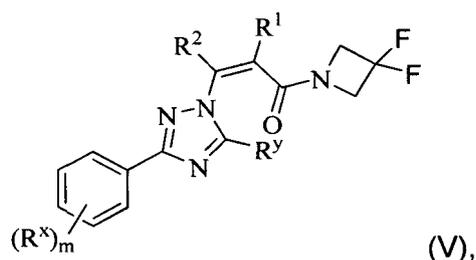
en la que:

LG es halógeno, -OSO<sub>2</sub>R u -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y

35 cada uno de R,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula X,

en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para formar el compuesto de fórmula X.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula X está representado por un compuesto de fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 cada uno de  $R^x$  y  $R^y$  se selecciona independientemente entre -R, halógeno, -OR, -SR, -N(R)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)OR, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR<sub>2</sub> y -NRSO<sub>2</sub>R;

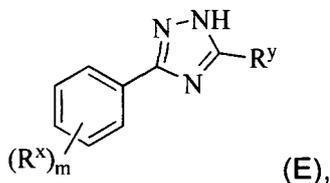
10 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C<sub>1-6</sub>, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

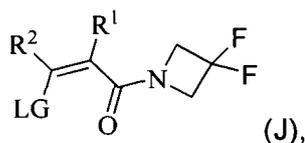
15 cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, deuterio, tritio o halógeno; y m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula E:



20 en la que cada uno de  $R^x$ ,  $R^y$  y m son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V; y (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula E con una olefina de fórmula J:



en la que:

25 LG es halógeno, -OSO<sub>2</sub>R u -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y

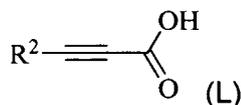
cada uno de R,  $R^1$  y  $R^2$  son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V,

en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para formar el compuesto de fórmula V.

14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el procedimiento comprende además:

(i) las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula L:



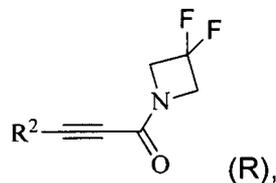
30

en la que  $R^2$  es como se define para el compuesto de fórmula V;

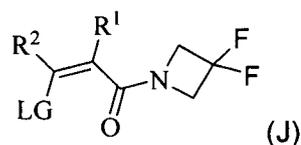
(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula L con



para formar un compuesto de fórmula R:



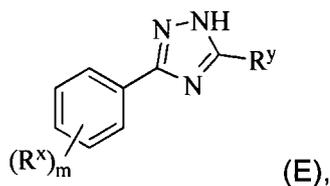
- 5 en la que R<sup>2</sup> es como se define para el compuesto de fórmula V,  
 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula R para proporcionar un compuesto de fórmula J:



en la que:

LG es halógeno, -OSO<sub>2</sub>R u -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y  
 cada uno de R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se define para el compuesto de fórmula V; y

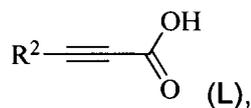
- 10 (d) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula J con un compuesto de fórmula E:



en la que cada uno de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y m son como se define para el compuesto de fórmula V,  
 en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para proporcionar un compuesto de fórmula V; o

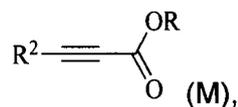
(ii) las etapas de:

- 15 (a) proporcionar un compuesto de fórmula L:

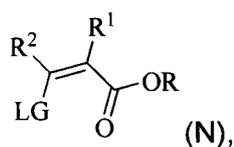


en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V;  
 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula L con un alcohol que tiene la fórmula HO-R para formar un compuesto de fórmula M:

20



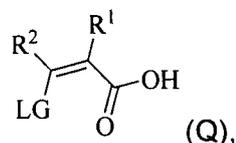
en la que cada uno de R y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V;  
 (c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula M para proporcionar un compuesto de fórmula N:



en la que:

LG es halógeno, -OSO<sub>2</sub>R u -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y  
 cada uno de R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V;

(d) hidrolizar dicho compuesto de fórmula N para formar un compuesto de fórmula Q:



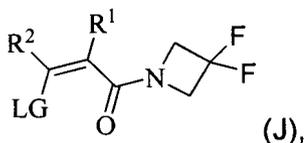
5 en la que:

LG es halógeno, -OSO<sub>2</sub>R u -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y  
 cada uno de R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V;

(e) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula Q con



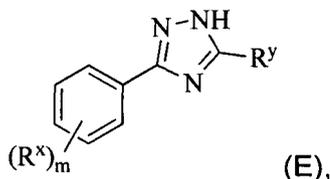
10 para formar un compuesto de fórmula J:



en la que:

LG es halógeno, -OSO<sub>2</sub>R u -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y  
 cada uno de R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V; y

15 (f) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula J con un compuesto de fórmula E:



en la que cada uno de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y m son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula V,  
 en presencia de una base nucleófila estéricamente impedida para proporcionar el compuesto de fórmula V.

15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la base nucleófila estéricamente  
 20 impedida se selecciona entre 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-  
 diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), N,N-diciclohexilmetilamina, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, quinuclidina,  
 1,2,2,6,6-pentametil-piperidina (PMP), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD), trifenilfosfina, tri-*tert*-  
 25 butilfosfina y triciclohexilfosfina, preferentemente en el que la base nucleófila estéricamente impedida se selecciona  
 entre 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,4-  
 diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

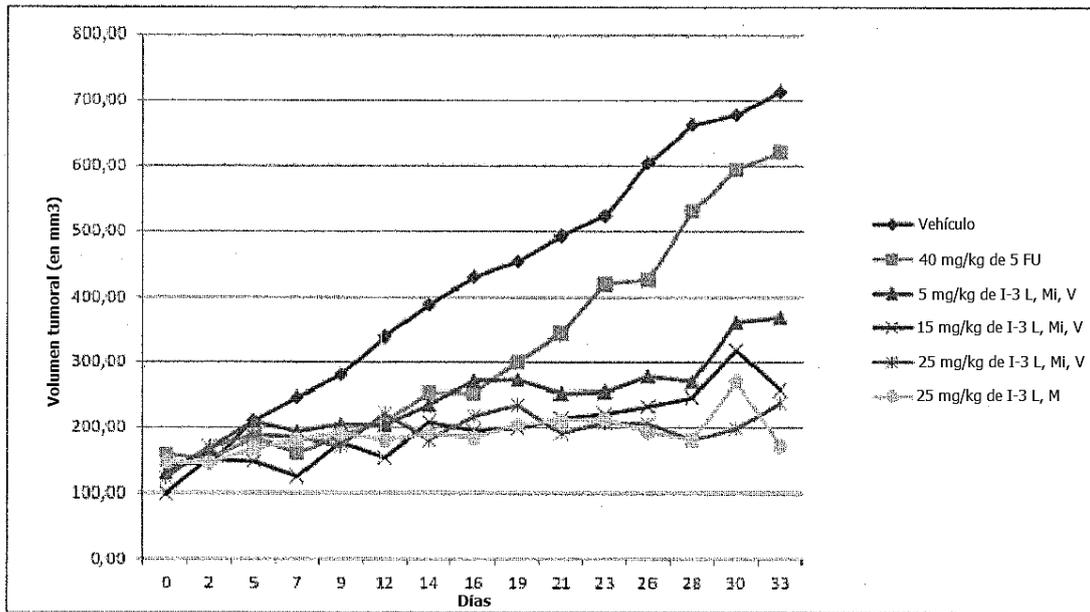


FIG. 1

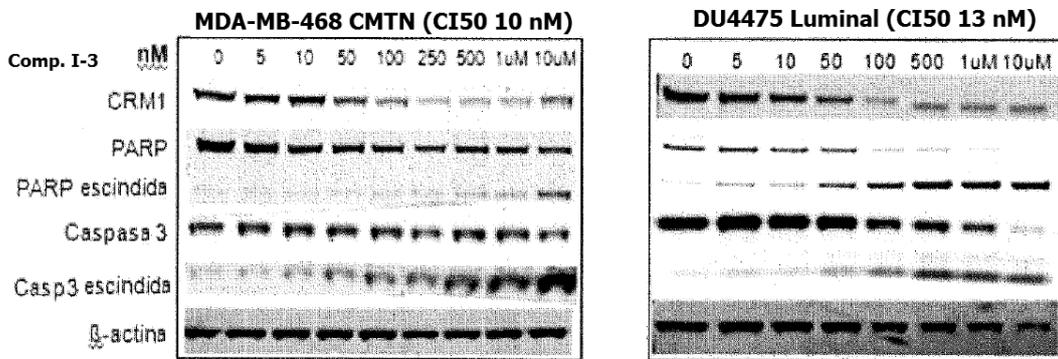


FIG. 2A

FIG. 2B

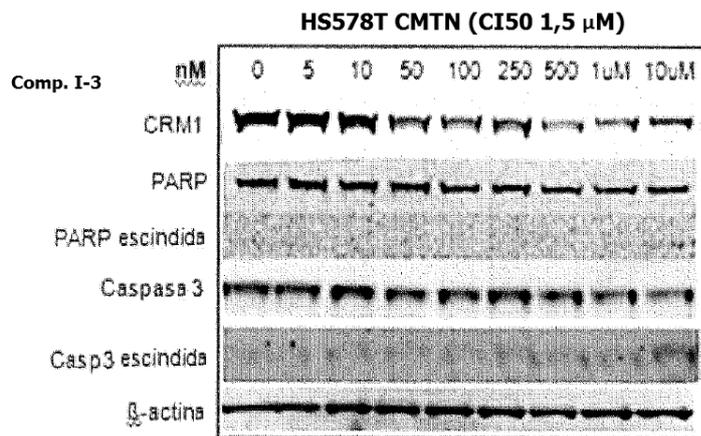


FIG. 2C

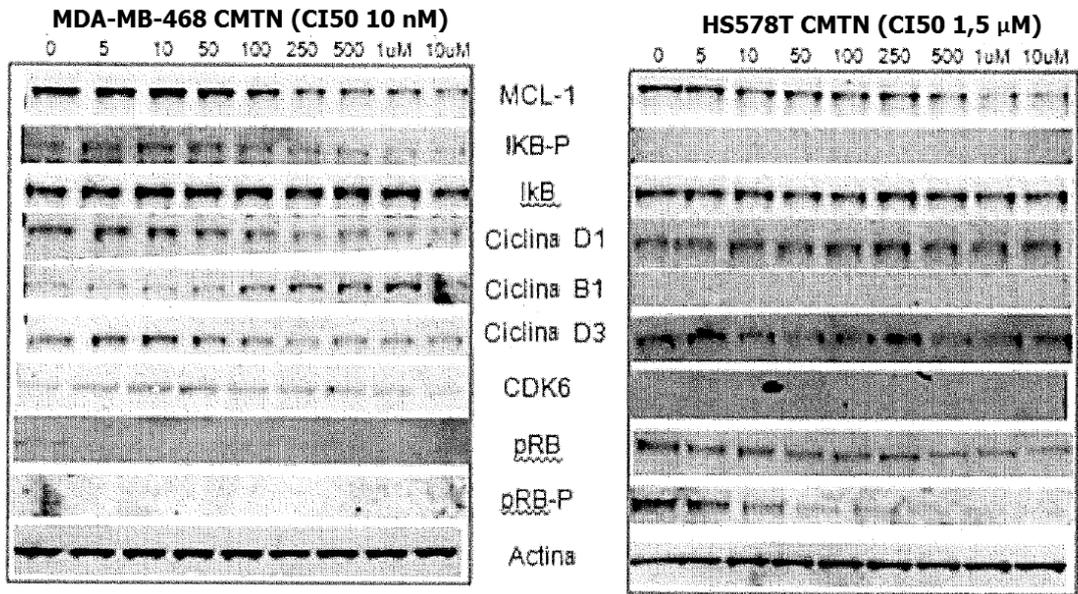


FIG. 3

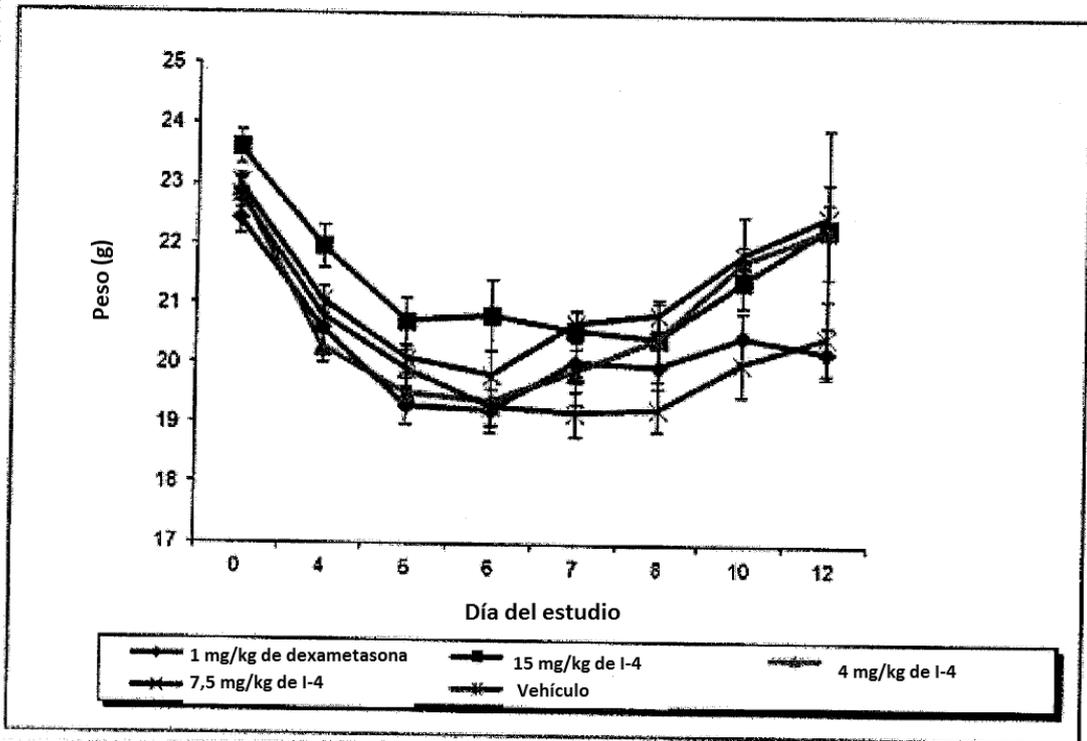


FIG. 4

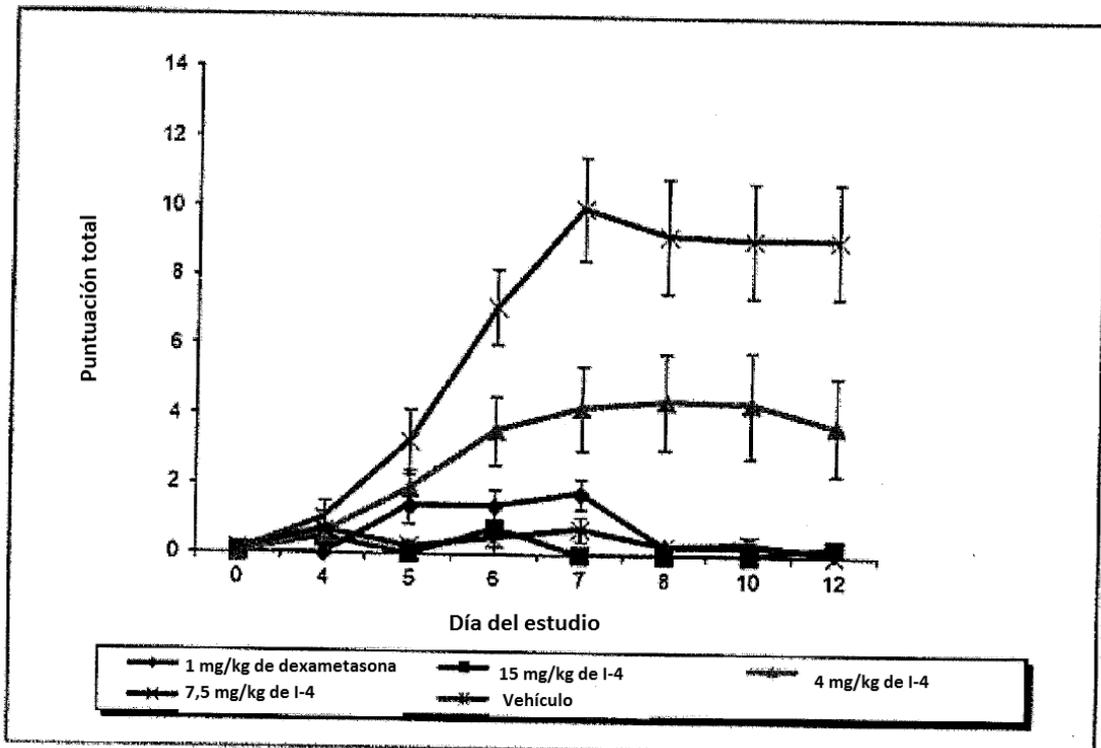


FIG. 5

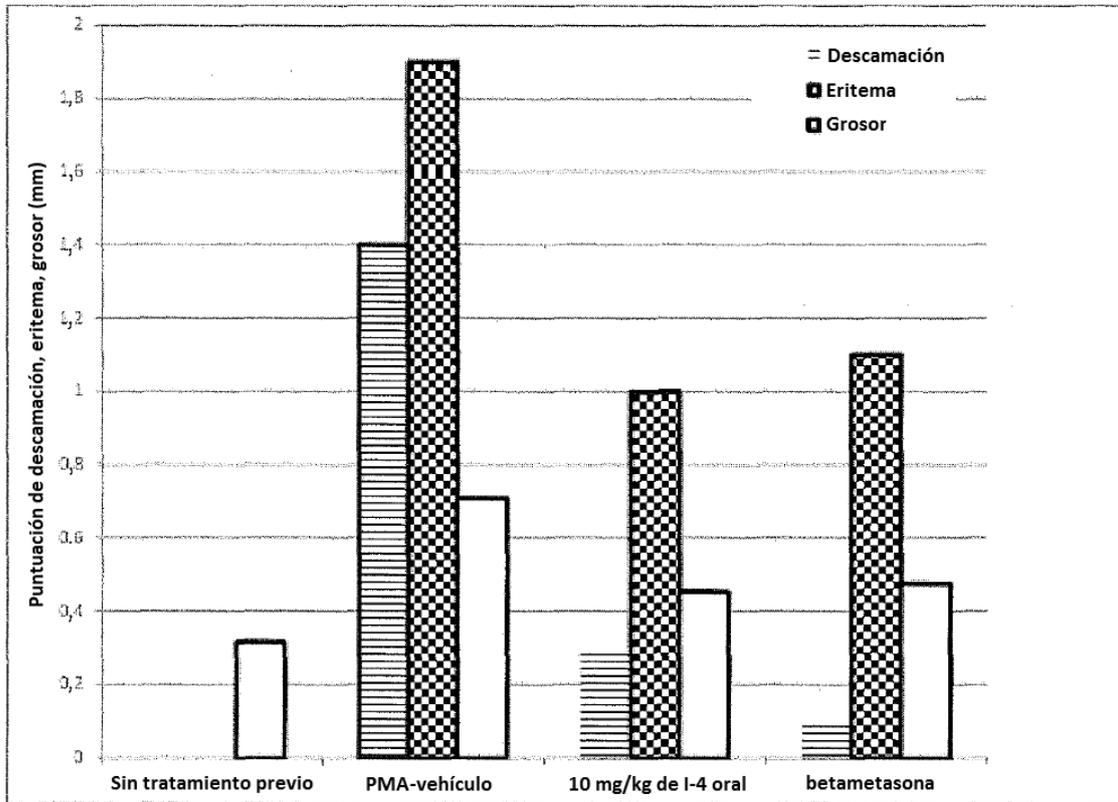


FIG. 6

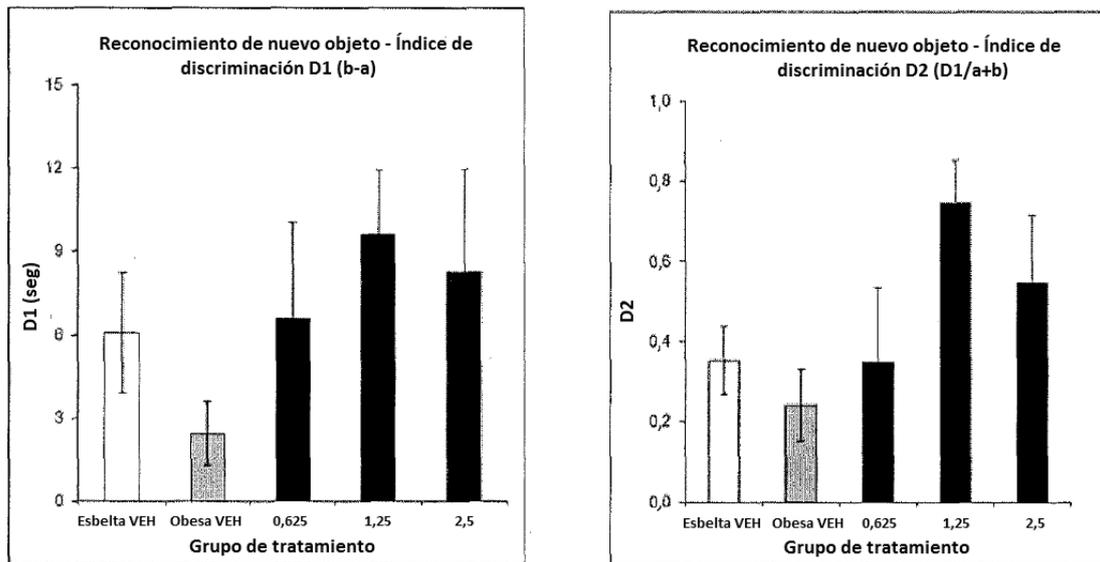


FIG. 7

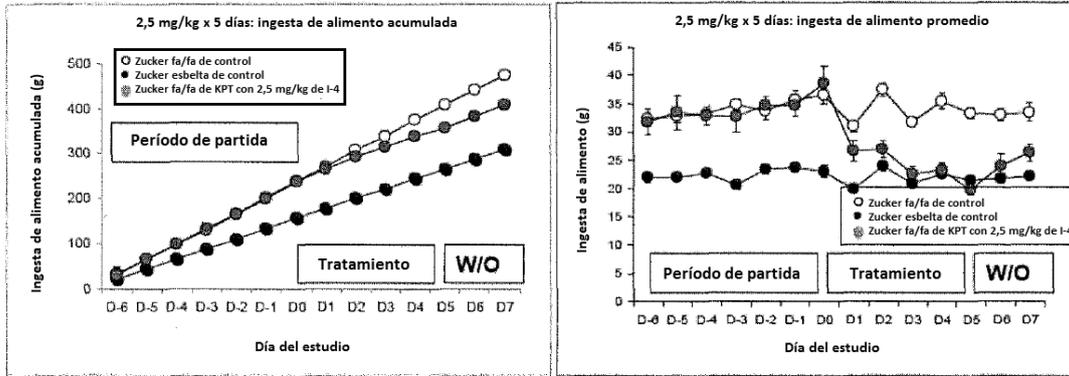


FIG. 8A

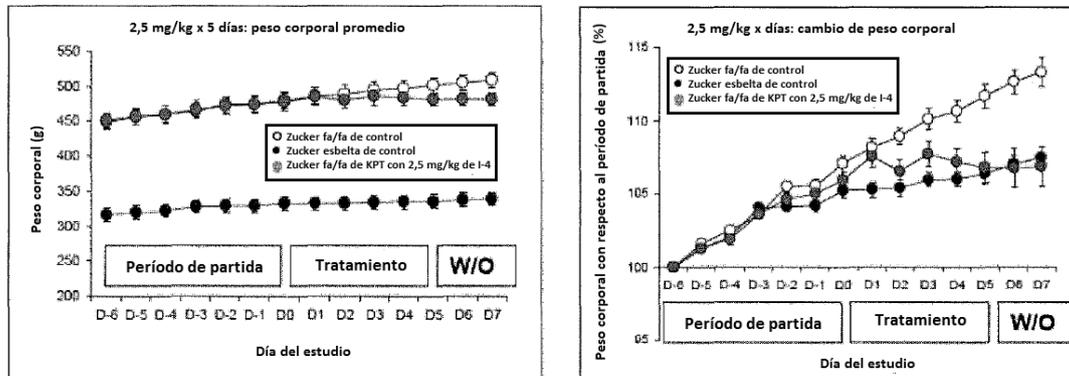


FIG. 8B