

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 749**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/EP2015/074433**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16062791**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15784360 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3209654**

54 Título: **Nuevos derivados de pirazol en calidad de inhibidores de nik**

30 Prioridad:

23.10.2014 EP 14190072

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2019

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

HYND, GEORGE;
TISELLI, PATRIZIA;
KULAGOWSKI, JANUSZ JOZEF;
MACLEOD, CALUM;
MANN, SAMUEL EDWARD;
MONTANA, JOHN GARY;
PRICE, STEPHEN COLIN y
ROUSSEL, FABIEN JEAN GHISLAIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 704 749 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de pirazol en calidad de inhibidores de nik

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

35 La vía de NF- κ B está desregulada en el mieloma múltiple debido a una gama de diversas anomalías genéticas que conducen al compromiso de las vías canónicas y no canónicas (Annuziata *et al. Cancer Cell* **2007**, 12, 115-130; Keats *et al. ibid* **2007**, 12, 131-144; Demchenko *et al. Blood* **2010**, 115, 3541-3552). Las muestras de pacientes con mieloma tienen frecuentemente un incremento en los niveles de la actividad de NIK. Esto puede deberse a la amplificación cromosómica, translocaciones (que generan proteínas NIK que han perdido los dominios de unión a TRAF), mutaciones (en el dominio de unión a TRAF de NIK) o mutaciones amórficas de TRAF. Los investigadores han demostrado que las líneas celulares de mieloma pueden depender de NIK para la proliferación; en estas líneas celulares si se reduce la actividad de NIK por inhibición por un compuesto o ARNhc, esto provoca el fracaso de la
40 señalización de NF- κ B y la inducción de la muerte celular (Annuziata 2007).

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

50 Los niveles de NIK también están potenciados en células de leucemia de células T en adultos (ATL) y la fijación como objetivo de NIK con ARNsh redujo el crecimiento de ATL in vivo (Saitoh *et al. Blood* **2008**, 111, 5118-5129).

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

linfocitos B mejorada y resistencia a la apoptosis. Por lo tanto, inhibidores de NIK podrían representar una nueva estrategia de tratamiento para el linfoma refractario MALT t(11;18)-positivo (Rosebeck *et al. Science* **2011**, 331, 468-472).

5 La NIK se acumula de manera aberrante en células de linfoma de linfocitos B grandes difuso (DLBCL, por sus siglas en inglés) debido a la activación constitutiva del factor de activación de linfocitos B (BAFF, por sus siglas en inglés) mediante la interacción con el ligando estimulador de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés) autóctono. La acumulación de NIK en líneas celulares de DLBCL humanas y en muestras tumorales de pacientes sugirieron que la activación de la cinasa NIK constitutiva es probable que sea un mecanismo señalizador clave implicado en la proliferación anómala de las células tumorales del linfoma. Ensayos de crecimiento demostraron que utilizando ARNsh para inhibir la expresión de la proteína quinasa NIK en células GCB y DLBCL similares a ABC se disminuyó el crecimiento de células de linfoma *in vitro*, lo que implica que la activación de la vía NF-κB inducida por NIK tienen un papel significativo en la proliferación de DLBCL (Pham *et al. Blood* **2011**, 117, 200-210).

15 Tal como se menciona, un papel de NIK en la proliferación de células tumorales no se limita a células hematológicas, existen informes de que los niveles de proteínas NIK están estabilizados en algunas líneas celulares de cáncer pancreático, y como se observa en células de la sangre, la proliferación de estas líneas de cáncer pancreático son susceptibles a un tratamiento con ARNsi de NIK (Nishina *et al. Biochem. Biophys. Res. Co.* 2009, 388, 96-101). La activación constitutiva de NF-κB, está implicada preferentemente en la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama de subtipo similar al basal, incluyendo elevados niveles de proteínas NIK en líneas específicas (Yamamoto *et al. Cancer Sci.* **2010**, 101, 2391-2397). En los tumores de melanoma, los análisis de micromatriz tisular de la expresión de NIK revelaron que existía una elevación estadísticamente significativa en la expresión de NIK cuando se comparaba con el tejido benigno. Además de ello, se utilizaron técnicas para inactivar NIK, las líneas celulares de melanoma agotadas en NIK resultantes exhibían una proliferación disminuida, una apoptosis incrementada una progresión del ciclo celular retardada y un crecimiento reducido del tumor en un modelo de xenoinjerto de ratón (Thu *et al. Oncogene* **2011**, 1-13). Una gran cantidad de pruebas mostraron que NF-κB está a menudo activado constitutivamente en las líneas celulares y muestras tisulares de carcinomas broncopulmonares no microcíticos. El agotamiento de NIK por ARNi indujo la apoptosis y afectó a la eficacia del crecimiento celular del NSCLC independiente del anclaje.

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

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

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

45 Las respuestas inflamatorias son componentes claves de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como tal, se ha demostrado que NIK desempeña una función clave en el agravamiento de la enfermedad que sigue a la infección con la bacteria gramnegativa no tipificable *Hemophilus influenza* (Shuto *et al., PNAS* **2001**, 98, 8774-8779). Asimismo, el humo de cigarrillo (HC) contiene numerosas especies reactivas de oxígeno/nitrógeno, aldehídos reactivos y quinonas, que se considera que son algunas de las causas más importantes de la patogénesis de las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas tales como el EPOC y los carcinomas broncopulmonares. Se ha observado un incremento en los niveles de NIK y p-IKKα en las zonas periféricas de los pulmones de fumadores y pacientes con EPOC. Además, se ha demostrado que NIK endógena es reclutada para fomentar que sitios de genes pro-inflamatorios induzcan una modificación post-traduccion de histonas, modificando con ello los perfiles de expresión génica, en respuesta a CS o TNFα (Chung *et al. PLoS ONE* **2011**, 6(8): e23488. doi:10.1371/journal.pone.0023488). Se utilizó un cribado de ARNhc en un modelo *in vitro* de la muerte celular inducida por estrés oxidativo (como un modelo del EPOC) para examinar una colección genómica de ARNip fármacoconvertible humana con el fin de identificar genes que modulen la respuesta celular al estrés. NIK fue uno de los genes identificados en este examen como posible diana terapéutica nueva para modular la apoptosis epitelial en enfermedades pulmonares crónicas (Wixted *et al. Toxicol. in vitro* **2010**, 24, 310-318).

Los individuos diabéticos pueden tener problemas debido a una serie de manifestaciones adicionales asociadas con la inflamación. Una complicación de este tipo es enfermedad cardiovascular y se ha mostrado que existen niveles elevados de p-NIK, p-IKK- α/β y p-I κ B- α en tejidos aórticos diabéticos (Bitar *et al. Life Sci.* **2010**, *86*, 844-853). De manera similar, se ha demostrado que NIK regula las respuestas proinflamatorias de las células epiteliales tubulares proximales renales mediante mecanismos en los que participa TRAF3. Esto sugiere un papel para la activación de la vía no canónica de NF- κ B en modular la inflamación inducida por la diabetes en el epitelio tubular renal (Zhao *et al. Exp. Diabetes Res.* 2011, 1-9). El mismo grupo que ha mostrado que NIK desempeña una función crucial en la activación de la vía alternativa de NF- κ B, indujo resistencia *in vitro* a la insulina del músculo esquelético, lo cual sugiere que NIK podría ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada con la inflamación en la obesidad y la diabetes de tipo 2 (Choudhary *et al. Endocrinology* **2011**, *152*, 3622-3627).

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

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

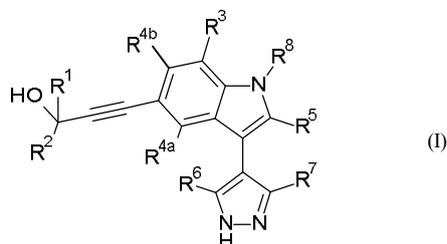
El documento WO2010/042337 describe derivados de 6-azaindolaminopirimidina novedosos que tienen actividad inhibidora de NIK.

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

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

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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



y tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

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

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

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

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo Het²; en donde

- 5 Het² es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetaniilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄; o Het² es 2-oxo-3-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 10 R^{4a} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b}, -OalquiloC₁₋₄ y Het³; en donde

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 15 Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetaniilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro, alquilo C₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

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

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

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

R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; -SO₂alquilo C₁₋₆; Het⁴; R⁹;

- 25 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar¹ y (ii) Het⁵; y

alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de

(iii) fluoro,

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

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

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

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

(viii) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},

(ix) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},

(x) -OR^{8f},

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

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

(xiii) -S(O)₂R^{8d}, y

(xiv) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b};

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8f} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno;

- 40 alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; y alquilo C₂₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NR^{8x}R^{8y}, -OH y -O(alquilo C₁₋₄);

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

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

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

R⁹ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄),

y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

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

15 Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidiniilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, y alquilo C₁₋₄ sustituido con un cicloalquilo C₃₋₆;

20 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidiniilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, y

alquilo C₁₋₄ sustituido con un cicloalquilo C₃₋₆;

25 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

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

35 La expresión "alquilo C₁₋₆", tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, tal como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "alquilo C₂₋₆" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado con cadenas lineales o ramificadas que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

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

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

- En general, siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se pretende que, a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto, indique que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, más particularmente desde 1 hasta 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, sobre el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.
- Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Con un "compuesto estable" se pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente estable para sobrevivir al proceso de aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico.
- C(O) o C(=O) representa un resto carbonilo.
- S(O)₂ o SO₂ representa un resto sulfonilo.
- Sustituyentes cubiertos por el término "Het^x" (en que x es un número entero), "heterociclilo" o "heteroarilo" pueden estar unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono disponible, o heterátomo, según sea apropiado, si no se especifica de otro modo.
- "Ar¹" puede estar unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través del átomo de carbono anular disponible o a través del grupo "NH" (p. ej., en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo) según sea apropiado, si no se especifica lo contrario.
- Siempre que los sustituyentes estén representados por una estructura química, "---" representa el enlace de unión al resto de la molécula de fórmula (I).
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier fórmula (p. ej., fórmula (I)), cada definición es independiente.
- El término "sujeto", tal como se emplea en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.
- El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activos que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.
- Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.
- Se pretende que el término "tratamiento", como se utiliza en la presente, se refiera a todos los procesos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.
- La expresión "compuesto(s) de la (presente) invención" o "compuesto(s) de acuerdo con la (presente) invención, tal como se utiliza en esta memoria, pretende incluir los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces mostrados sólo como líneas continuas y no como enlaces en cuña o en cuña con trazo discontinuo, o indicado de otra manera como que tienen una configuración particular (por ejemplo R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómeros posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.
- Anteriormente y a continuación en la presente, el término "compuesto(s) de fórmula (I)" pretende incluir los tautómeros d ellos mismos y las formas estereoisoméricas de los mismos.
- Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente y a continuación en la presente se utilizan indistintamente.
- La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

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

5 Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Se pretende que todas las formas atropoisómeras de los compuestos de fórmula (I) queden incluidas en el alcance de la presente invención.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50 Los ácidos representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-

1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico.

- 5 Las bases representativas que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.
- 10 A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en las formas de ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

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

- 15 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado a partir del grupo constituido por ^2H (D), ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferentemente, el isótopo radioactivo es ^2H . En particular, se pretende que los compuestos deuterados estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.
- 20

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

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

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

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

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

- 35 R^3 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^{4a} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno;

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

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

- 45 R^8 se selecciona del grupo de hidrógeno; $-\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-6} ; Het^4 ; R^9 ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar^1 y (ii) Het^2 ; y alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes $-\text{OR}^{8f}$;

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

R^9 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C_{1-4} , $-\text{Oalquilo C}_{1-4}$,

alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄),

y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

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

10 Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

15 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolino, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetano, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un

cicloalquilo C₃₋₆; en donde

30 R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^{4a} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de hidrógeno;

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

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

40 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; -SO₂-alquilo C₁₋₆; Het⁴; R⁹; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar¹ y (ii) Het⁵; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

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

R⁹ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄),

45 y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

- 5 Ar¹ se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, -Oalquilo C₁₋₄ y -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 10 Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 15 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde
- R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;
- 20 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;
- 25 R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^{4a} es hidrógeno;
- R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ es hidrógeno;
- 30 R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y -NR^{7a}R^{7b}; en donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno;
- R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Het⁵; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};
- 35 R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- Het⁵ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofuranilo y oxetanilo;
- 40 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde
- R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;

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

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un

cicloalquilo C₃₋₆;

5 R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^{4a} es hidrógeno;

R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R⁵ es hidrógeno;

10 R⁶ es hidrógeno;

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

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno;

15 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Het⁵; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

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

Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

20 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetano;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tiazolilo, oxadiazolilo e isoxazolilo,

cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un

30 cicloalquilo C₃₋₆;

(b) R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

(c) R^{4a} se selecciona del grupo de hidrógeno;

(d) R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

35 (e) R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno;

(f) R⁶ se selecciona del grupo de hidrógeno;

(g) R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y -NR^{7a}R^{7b};

(h) R^{7a} y R^{7b} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno;

40 (i) R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Het⁵; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

(j) R^{8f} se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

(k) Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

5 (l) Het⁵ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetano.

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

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

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

10 Het¹ es tiazolilo;

R³ es hidrógeno;

R^{4a} es hidrógeno;

R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R⁵ es hidrógeno;

15 R⁶ es hidrógeno;

R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y halógeno;

R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; alquilo C₁₋₆; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es alquilo C₁₋₆;

20 Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales está sustituido en el átomo de nitrógeno con un alquilo C₁₋₄;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

25

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

(b) R² se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄; y Het¹;

(c) Het¹ es tiazolilo;

(d) R³ es hidrógeno;

30 (e) R^{4a} es hidrógeno;

(f) R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

(g) R⁵ es hidrógeno;

(h) R⁶ es hidrógeno;

(i) R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

35 (j) R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; alquilo C₁₋₆; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

(k) R^{8f} es alquilo C₁₋₆;

(l) Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales está sustituido en el átomo de nitrógeno con un alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos, como los mencionados en cualquiera de las demás realizaciones, donde R³ es hidrógeno; R^{4a} es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁶ es hidrógeno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo Het².

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

30 R¹ es alquilo C₁₋₄;

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

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

35 R¹ es alquilo C₁₋₄.

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

R¹ es alquilo C₁₋₄;

40 R² se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

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

R¹ es alquilo C₁₋₄;

45 R² es alquilo C₁₋₄.

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

R¹ es alquilo C₁₋₄;

- 5 R² se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ y tiazolilo.

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

R¹ es alquilo C₁₋₄;

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

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

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ es tiazolilo.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tiazolilo, oxadiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo Het².

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo Het².

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{4a} es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; y R⁶ es hidrógeno.

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

- 40 R³ es hidrógeno o halo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het⁵ está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuraniilo, azetidiniilo y oxetaniilo, cada uno de los cuales está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente
50 seleccionado de fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales está sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.
- 15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales está sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente alquilo C₁₋₄.
- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C₁₋₄.
- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁸ se selecciona del grupo de -SO₂-alquilo C₁₋₆; Het⁴; R⁹; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar¹ y (ii) Het⁵; y
- alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de
- (iii) fluoro,
- (iv) -NR^{8a}R^{8b},
- (v) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},
- 30 (vi) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},
- (vii) -NR^{8c}C(=O)OR^{8e},
- (viii) -NR^{8c}S(=O)₂NR^{8a}R^{8b},
- (ix) -NR^{8c}S(=O)₂R^{8d},
- (x) -OR^{8f},
- 35 (xi) -OC(=O)NR^{8a}R^{8b},
- (xii) -C(=O)NR^{8a}R^{8b},
- (xiii) -S(O)₂R^{8d}, y
- (xiv) -S(O)₂NR^{8a}R^{8b}.
- 40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R⁸ se selecciona del grupo de Het⁴; R⁹; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het⁵; y alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de fluoro, -NR^{8a}R^{8b} y -OR^{8f},
- en donde R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^8 se selecciona del grupo de hidrógeno; $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} ; Het^4 ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un -Oalquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar^1 y (ii) Het^5 ; y
- 10 alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de
- (iii) fluoro,
- (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,
- (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,
- (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- 15 (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,
- (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,
- (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,
- (x) $-OR^{8f}$,
- (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- 20 (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, y
- (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$.

- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^9 es
- 25 cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un -Oalquilo C_{1-4} .

- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^8 se selecciona del grupo de -hidrógeno; SO_2 -alquilo C_{1-6} ; Het^4 ; R^9 ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar^1 y (ii) Het^5 ; y alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes $-OR^{8f}$.
- 30

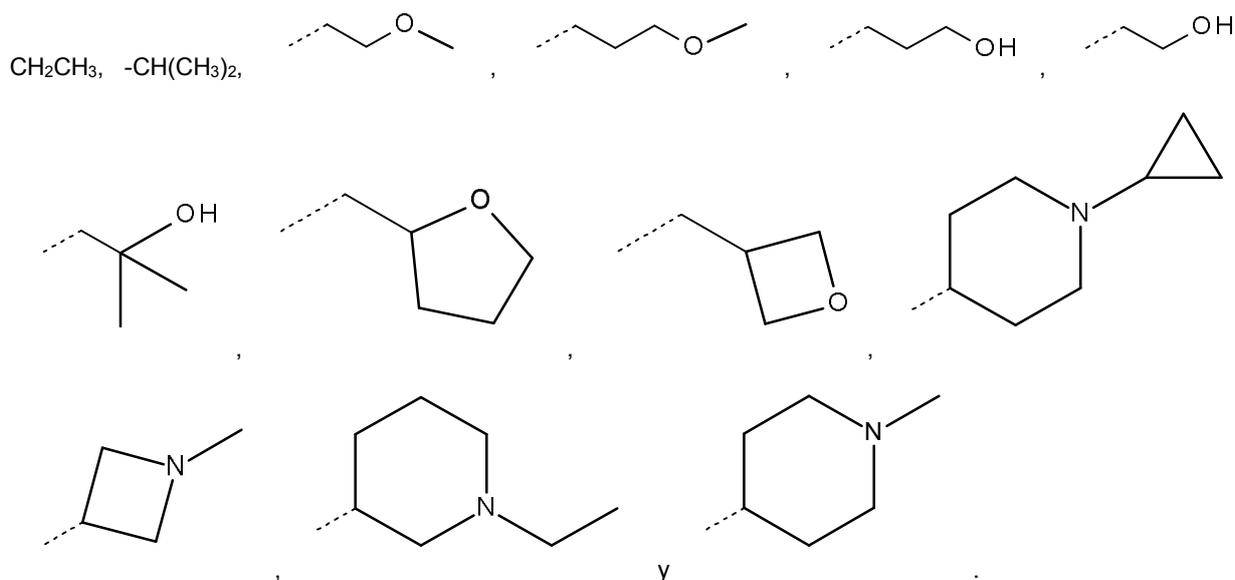
- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^8 se selecciona del grupo de Het^4 ; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar^1 y (ii) Het^5 .
- 35

- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{8f} es
- 40 hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

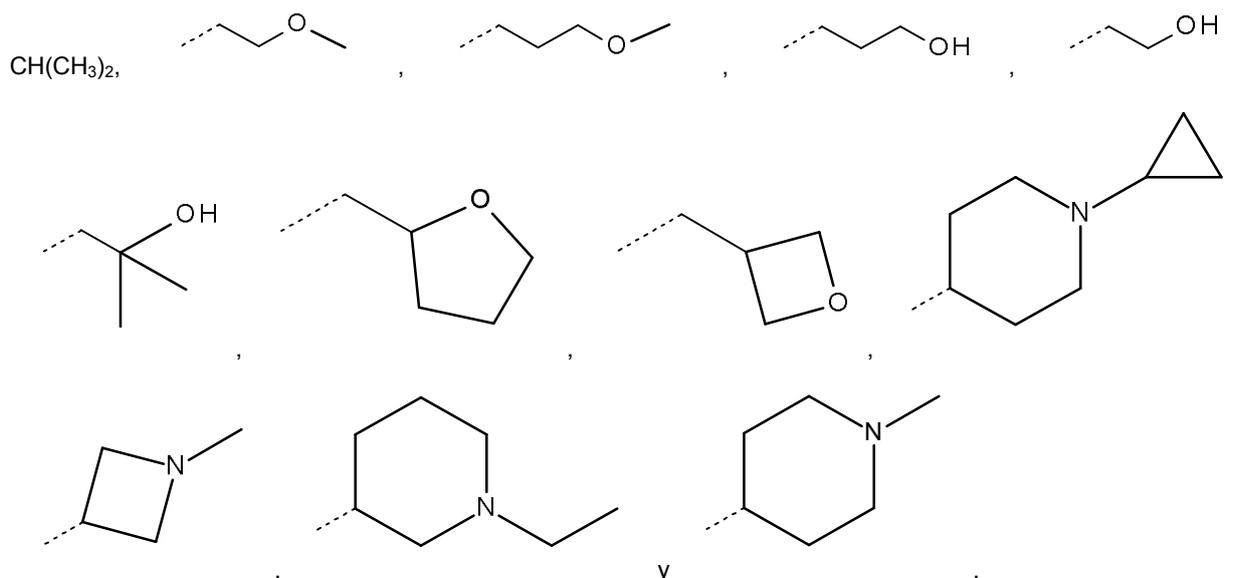
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{8f} es

alquilo C_{1-6} .

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



- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^8 se selecciona del grupo de hidrógeno, $-\text{CH}_3$,



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

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^7 es distinto de hidrógeno.

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

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^7 se selecciona del grupo de halógeno; alquilo C_{1-4} y $-\text{NH}_2$.

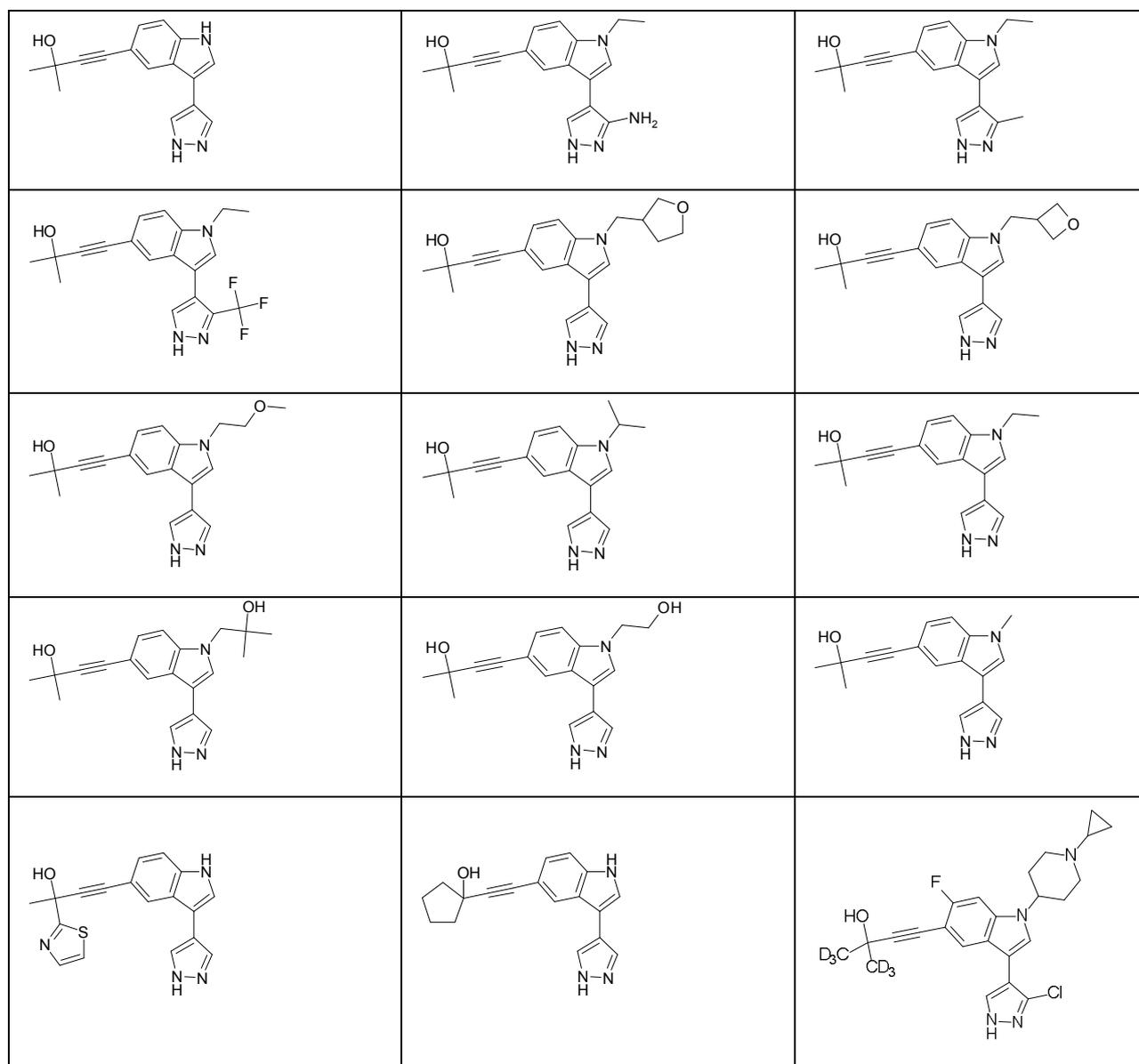
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{4b} es distinto de fluoro.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos, como los que se mencionan en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^{4b} es hidrógeno.

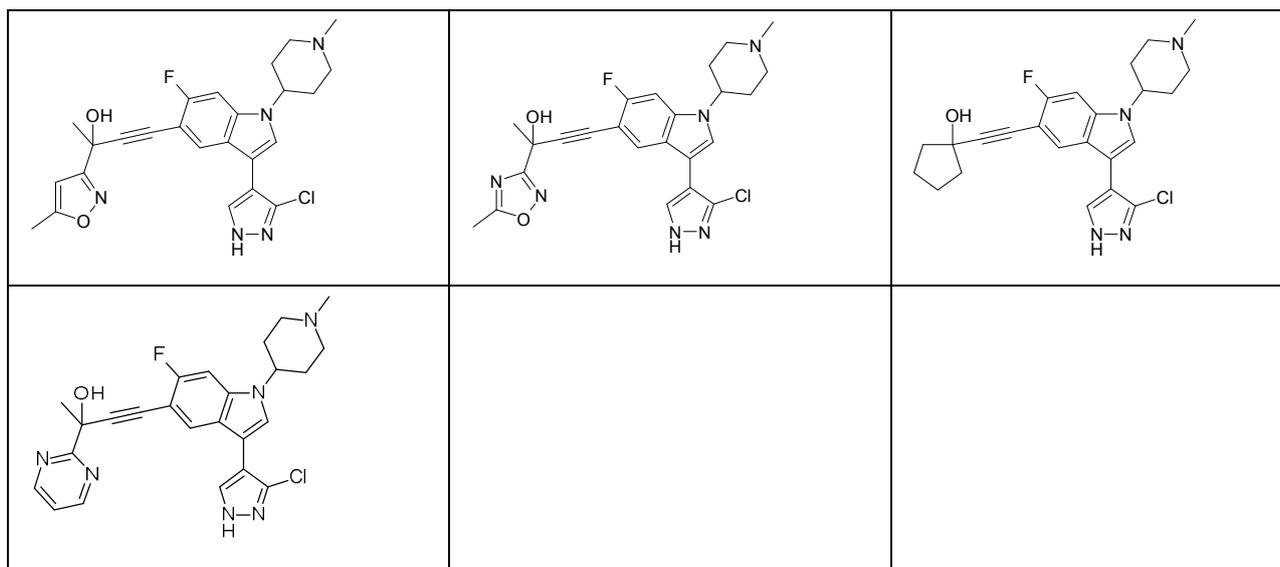
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R^{4b} es fluoro.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Het^5 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible.

Compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:



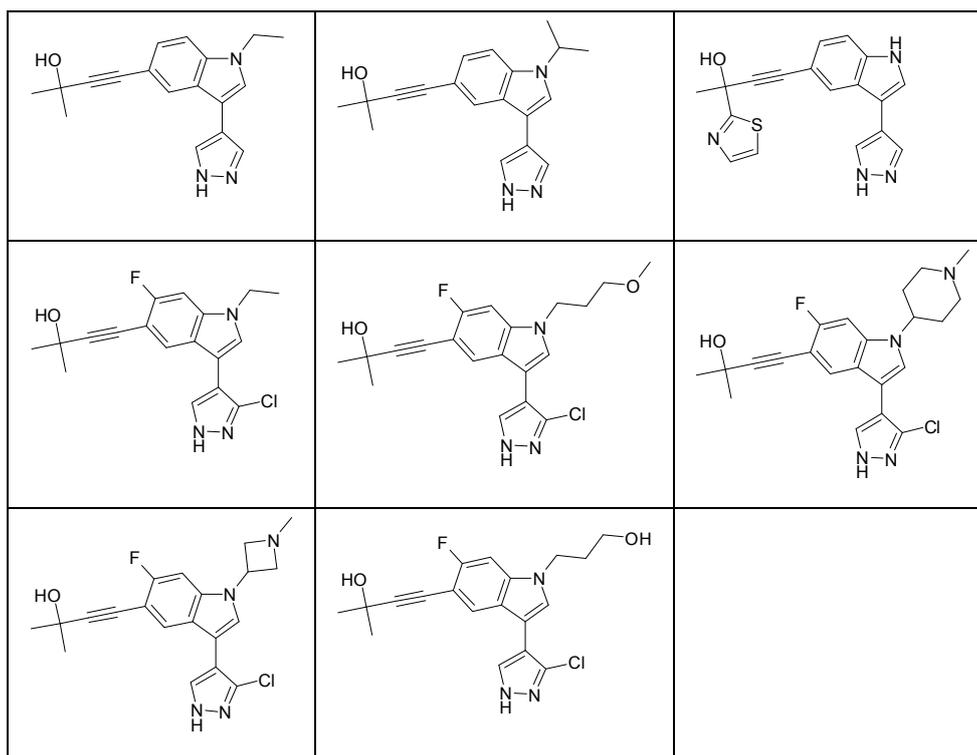
<p>enantiómero <i>R</i> o <i>S</i></p>	<p>enantiómero <i>S</i> o <i>R</i></p>	



sus tautómeros y formas estereoisoméricas,

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:



sus tautómeros y formas estereoisoméricas,

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

Métodos de síntesis

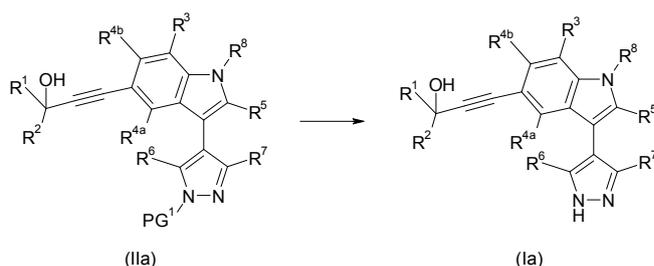
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos con los que estará familiarizado el experto en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno.

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

En esta memoria, el término 'Me' significa metilo, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'Pd(PPh₃)₄' significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 'Boc' significa *t*-butoxicarbonilo, '[Ir(OMe)cod]₂' significa dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi) iridio(I) (también **bis(1,5-ciclooctadieno)di- μ -metoxodiiridio(I)**), 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'SEM' significa 2-(trimetilsilil)etoxi]-metilo, 'TBAF' significa fluoruro de tetrabutilamonio, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'PdCl₂(dppf)' significa [1,1'-bis(difenilfosfino- κ P)ferroceno]dicloropaladio, 'KOAc' significa acetato de potasio y 'Ts' significa tosilo.

El Esquema 1 ilustra métodos para preparar los compuestos de Fórmula (Ia), donde R¹-R⁸ son como se han definido en la Fórmula (I). Compuestos intermedios de Fórmula (Ia), en donde PG¹ es un grupo protector adecuado tal como un Boc o SEM, se pueden tratar con reactivos tales como TBAF en THF, con calentamiento, o TFA en DCM, para proporcionar compuestos de Fórmula (Ia).

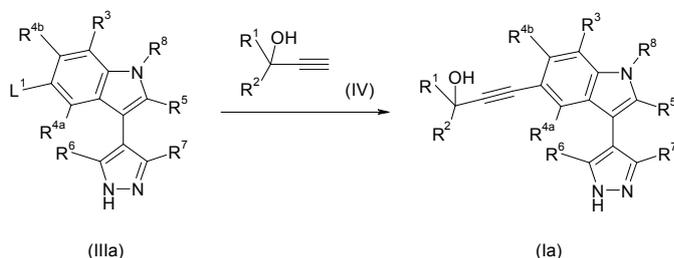
Esquema 1



El Esquema 2 ilustra métodos alternativos de preparar compuestos de Fórmula (Ia), en donde R¹-R⁸ son como se definen en la Fórmula (I). Compuestos intermedios de Fórmula (IIIa), en donde L¹ es un grupo lábil adecuado tal como cloro o bromo, se pueden acoplar con alquinos de Fórmula (IV) bajo condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio, utilizando, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, CuI y una base tal como trietilamina en acetonitrilo con calentamiento, para proporcionar compuestos de Fórmula (Ia).

15

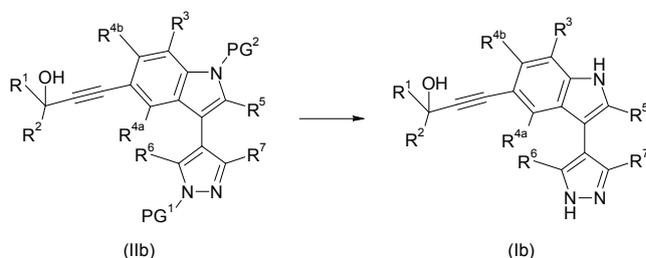
Esquema 2



El Esquema 3 ilustra métodos para preparar los compuestos de Fórmula (Ib), donde R¹-R⁷ son tal como se han definido en la Fórmula (I) y R⁸ es hidrógeno. Compuestos intermedios de Fórmula (IIb), en donde PG¹ es un grupo protector adecuado tal como SEM, y PG² es un grupo protector adecuado tal como Ts, se pueden tratar con un reactivo adecuado tal como TBAF en THF, para proporcionar compuestos de Fórmula (Ib).

20

Esquema 3



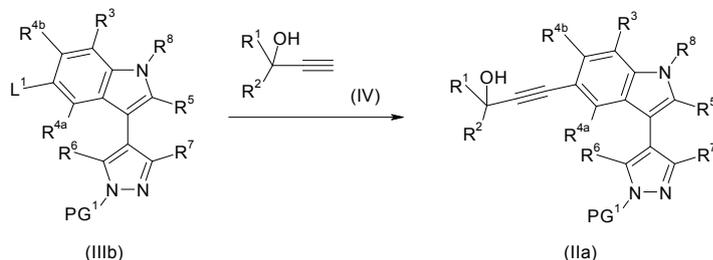
Se pueden preparar compuestos adicionales de Fórmula (I) a partir de compuestos de Fórmula (Ia) y (Ib) transformando los grupos funcionales presentes. Tal transformación incluye, sin carácter limitante, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, amidación y deshidratación. Este tipo de transformaciones pueden requerir en algunos casos la utilización de grupos protectores.

Compuestos intermedios de Fórmula (IIa), en donde R¹-R⁸ son como se definen en la Fórmula (I) y PG¹ es un grupo protector adecuado, se pueden preparar mediante reacción de compuestos intermedios de Fórmula (IIIa), en

25

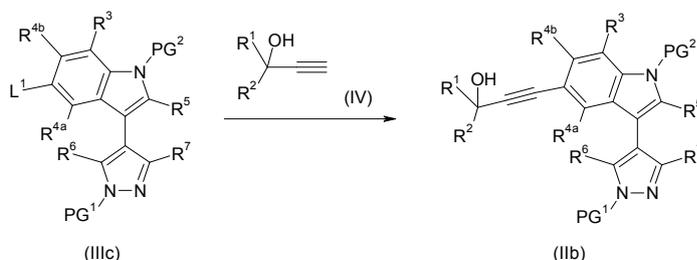
donde L^1 es un grupo lábil adecuado tal como cloro o bromo, con alquinos de Fórmula (IV) bajo condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio, utilizando, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, CuI y una base tal como trietilamina en acetonitrilo con calentamiento (Esquema 4).

Esquema 4



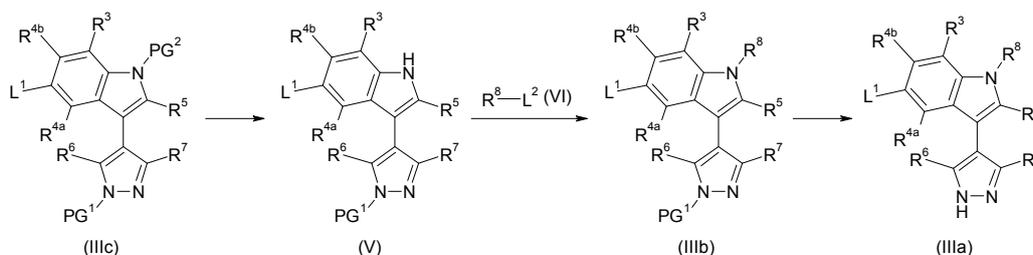
5 Los intermedios de Fórmula (IIb), donde R^1 - R^7 son tal como se han definido en la Fórmula (I), PG^1 y PG^2 son grupos protectores adecuados, se pueden preparar por medio del acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio de los intermedios de Fórmula (IIIc) donde L^1 es un grupo saliente adecuado tal como cloro o bromo, con alquinos de Fórmula (IV), utilizando un catalizador de paladio adecuado, un catalizador de cobre, una base y un disolvente (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, CuI , trietilamina y acetonitrilo, respectivamente) (Esquema 5).

Esquema 5



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

Esquema 6



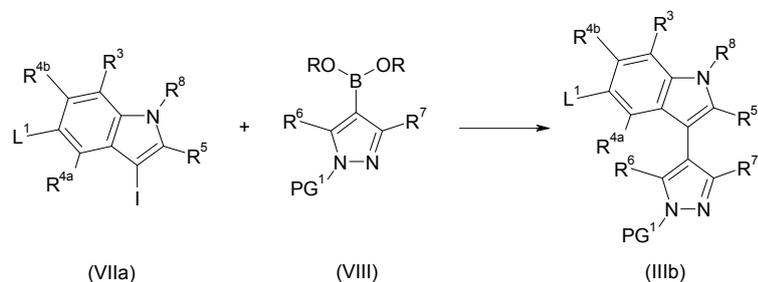
15 El Esquema 6 ilustra métodos de preparar compuestos intermedios de Fórmula (IIIb) y (IIIa) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (IIIc). Los intermedios de Fórmula (IIIc), donde R^3 - R^7 son tal como se han definido anteriormente, PG^1 es Boc, PG^2 es Ts y L^1 es un grupo protector adecuado, se pueden desproteger selectivamente en presencia de un reactivo adecuado, tal como TBAF en THF, para generar los intermedios de Fórmula (V).

20 Compuestos intermedios de Fórmula (V) se pueden hacer reaccionar de una diversidad de modos para proporcionar compuestos intermedios de Fórmula (IIIb). Por ejemplo, la *N*-alquilación de (V) mediante tratamiento con un agente alquilante apropiado de Fórmula (VI), en donde L^2 es un grupo lábil adecuado, por ejemplo ésteres de sulfonato (p. ej., mesilato, tosilato o triflato), o haluros de alquilo (p. ej., bromo o yodo), en presencia de una base adecuada tal como NaH o K_2CO_3 , en un disolvente apropiado tal como DMF, proporciona compuestos intermedios de Fórmula (IIIb).

25 Los intermedios de Fórmula (V) también se pueden alquilar por reacción con un epóxido, por ejemplo, 1,2-epoxi-2-metilpropano, empleando una base adecuada tal como NaH, en un disolvente adecuado tal como DMF. Alternativamente, compuestos intermedios de Fórmula (V) se pueden hacer reaccionar con alcoholes, en donde R^8 es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido como en R^8 en la Fórmula (I), bajo condiciones estándares de reacción de Mitsunobu, para proporcionar compuestos intermedios de Fórmula (IIIb). Además de ello, el compuesto intermedio de Fórmula (V) se pueden hacer reaccionar con cloruros de sulfonilo, en un disolvente apropiado tal como DMF, en presencia de una base adecuada tal como NaH, para proporcionar compuestos intermedios de Fórmula (IIIb), en donde R^8 es $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido como en R^8 en la Fórmula (I). Compuestos intermedios de Fórmula (IIIa) se pueden preparar a partir de compuestos intermedios de Fórmula (IIIb) utilizando los

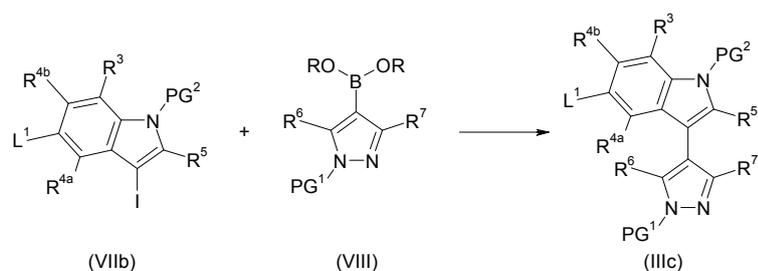
métodos arriba descritos para la preparación de compuestos de Fórmula (Ia) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (IIa).

Esquema 7



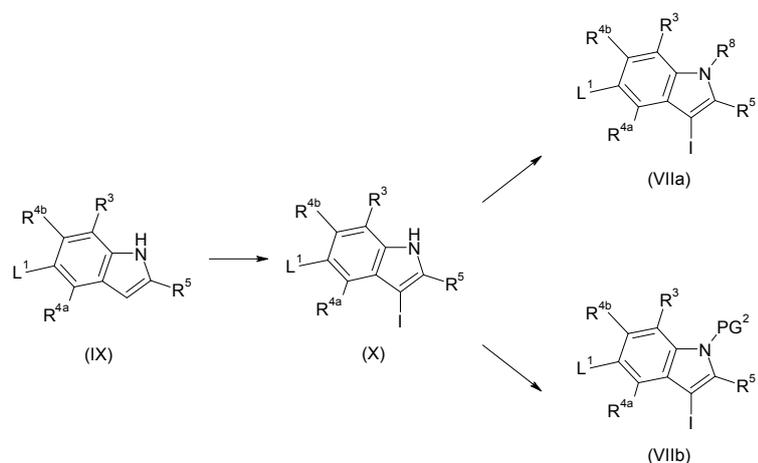
- 5 Compuestos intermedios de Fórmula (IIIb), en donde R^3 - R^8 son como se definen en la Fórmula (I), PG^1 es un grupo protector adecuado y L^1 es un grupo lábil adecuado, también se pueden preparar de acuerdo con el esquema 7. El calentamiento de compuestos intermedios de Fórmula (VIIa) con el boronato de pirazol apropiado de Fórmula (VIII), protegidos con un grupo protector adecuado tal como SEM, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio, utilizando, por ejemplo, $PdCl_2(dppf)$, K_2CO_3 en agua y DMF como un disolvente, proporciona compuestos intermedios de Fórmula (IIIb).
- 10

Esquema 8



- 15 Compuestos intermedios de Fórmula (IIIc), en donde R^3 - R^7 son como se definen en la Fórmula (I), PG^1 y PG^2 son grupos protectores adecuados, y L^1 es un grupo lábil adecuado, se pueden preparar a partir de compuestos intermedios de Fórmula (VIIb) y (VIII), utilizando los métodos arriba descritos para la preparación de compuestos intermedios de Fórmula (IIIb) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (VIIa) y (VIII) (Esquema 8).

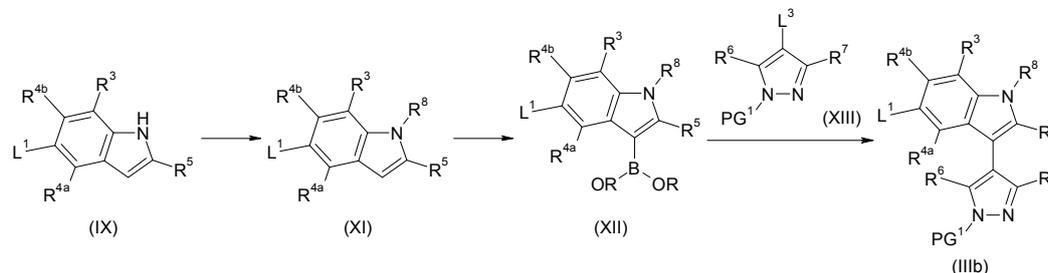
Esquema 9



- 20 El Esquema 9 ilustra métodos de preparar compuestos intermedios de Fórmula (VIIa) y (VIIb), en donde R^3 - R^5 y R^8 son como se definen en la Fórmula (I), PG^2 es un grupo protector adecuado y L^1 es un grupo lábil adecuado. El tratamiento de los compuestos intermedios de Fórmula (IX) con una mezcla de todo e hidróxido de potasio en un disolvente adecuado tal como DMF proporciona compuestos intermedios de Fórmula (X). Compuestos intermedios de Fórmula (VIIa) se puede preparar a partir de compuestos intermedios de Fórmula (X) utilizando los métodos arriba descritos para la preparación de compuestos de Fórmula (IIIb) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (V) y (VI). Compuestos intermedios de Fórmula (X) se pueden convertir en compuestos intermedios de Fórmula
- 25

(VIIb), en donde R^3 - R^5 y L^1 son como se definen arriba, y PG^2 es Ts, mediante reacción con cloruro de tosilo, en un disolvente apropiado tal como DMF, en presencia de una base adecuada tal como NaH.

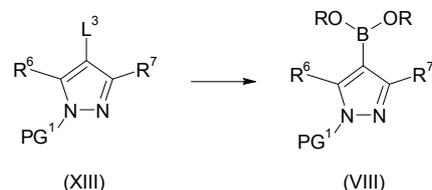
Esquema 10



- 5 El Esquema 10 ilustra un método adicional para preparar intermedios de Fórmula (IIIb), donde R^3 - R^8 son tal como se han definido en la Fórmula (I), PG^1 es un grupo protector adecuado y L^1 es un grupo protector adecuado. Compuestos intermedios de Fórmula (XI) se pueden preparar a partir de compuestos intermedios de Fórmula (IX) utilizando los métodos arriba descritos para la preparación de compuestos de Fórmula (IIIb) a partir de compuestos intermedios de Fórmula (V) y (VI). El calentamiento de compuestos intermedios de Fórmula (XI) con una especie de borano apropiada tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, bajo condiciones catalizadas por iridio utilizando, por ejemplo, $[Ir(OMe)cod]_2$ con un ligando apropiado y ciclohexano como disolvente, proporciona boronatos de Fórmula (XII). A su vez, el calentamiento de boronatos de Fórmula (XII) con pirazoles de Fórmula (XIII), en donde L^3 es un grupo lábil adecuado tal como cloro o bromo y PG^1 es un grupo protector adecuado tal como SEM, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki catalizadas por paladio utilizando, por ejemplo $PdCl_2(dppf)$, K_2CO_3 en agua y DMF como disolvente, proporciona compuestos intermedios de Fórmula (IIIb).

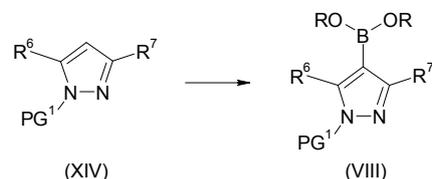
Indoles de Fórmula (IX) están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos.

Esquema 11



- 20 El Esquema 11 ilustra métodos de preparar compuestos intermedios de Fórmula (VIII), en donde R^6 y R^7 son como se definen en la Fórmula (I), y PG^1 es un grupo protector adecuado. El calentamiento de pirazoles de Fórmula (XIII), en donde L^3 es un grupo lábil adecuado tal como cloro o bromo, con la especie de borano apropiada tal como bis(pinacolato)diborano, bajo condiciones catalizadas por paladio utilizando, por ejemplo, $PdCl_2(dppf)$, base KOAc, en DMF como un disolvente, proporciona boronatos de pirazol de Fórmula (VIII).

Esquema 12



- 25 El Esquema 12 ilustra un método adicional para preparar boronatos de pirazol de Fórmula (VIII). El calentamiento de compuestos intermedios de Fórmula (XIV), en donde R^6 y R^7 son como se definen en la Fórmula (I) y PG^1 es un grupo protector adecuado, con una especie de borano apropiada tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, bajo condiciones catalizadas por iridio utilizando, por ejemplo, $[Ir(OMe)cod]_2$ con un ligando apropiado y ciclohexano como disolvente, proporciona boronatos de Fórmula (VIII).

- 30 Un experto en la técnica apreciará se pueden emplear métodos alternativos para preparar compuestos intermedios de Fórmula (VIII), por ejemplo intercambio de halógeno-metal y subsiguiente enfriamiento brusco con electrófilos de boro tal como borato de tri-isopropilo. Pirazoles de Fórmula (XIII) y (XIV) se pueden obtener de suministradores comerciales o se pueden sintetizar por parte de los expertos en la técnica empleando métodos descritos en la bibliografía [J. Elguero, 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry II', Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 3, Compiladores: A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven; Fustero *et al.* *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6984-7034].

Se apreciará que en los casos en que existan grupos funcionales apropiados, compuestos de diversas fórmulas o cualesquiera compuestos intermedios utilizados en su preparación se pueden derivatizar adicionalmente por uno o más métodos sintéticos estándares empleando reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Algunas estrategias de sustitución particulares incluyen los procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.

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

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

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

Farmacología

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

Ejemplos de cánceres que se pueden tratar (p inhibir) incluyen, pero no se limitan a carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, de mama, colon (p. ej., carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (p. ej., carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (p. ej., tumores estromales gastrointestinales), cuello uterino, endometrio, tiroide, próstata o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer de la pituitary, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (p. ej., linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto), leucemia/linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin', linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular del tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (p. ej., sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular del tiroides; o sarcoma de Kaposi.

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

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

5 La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, para uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la quinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la quinasa inductora de NF-κB.

10 También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la quinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectado o es facilitado por la inhibición de la quinasa inductora de NF-κB.

15 La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas antes en esta memoria.

20 La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para uso en tratar o prevenir una cualquiera de las enfermedades mencionadas antes en esta memoria.

25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de los estados patológicos mencionadas antes en esta memoria.

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

30 A la vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se divulga un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas antes en esta memoria.

35 Dicho método comprende la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

También se divulga un método para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesite.

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

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

describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

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

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los receptores de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, utilizando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8 : Preparados farmacéuticos y su elaboración). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

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

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

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

posológica oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales independientes.

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

- 5 - compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- 10 - compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;
- 15 - alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- 20 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- moléculas que actúan sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
- 25 - glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- 30 - inhibidores de la aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- 35 - antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 40 - agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores multicinasas), inhibidores mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- 45 - inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;

- inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostato, tricostatina A, vorinostat;
- inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- 5 - yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telosmetatin;
- inhibidores de metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes por ejemplo aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- 10 - inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- Trióxido arsénico;
- Asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- 15 - agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- Talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- 20 - miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos de factor estimulante de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin;
- 25 - un inhibidor del citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa esteroide (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona.

Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que sea suficiente para garantizar que se logra un efecto conveniente y sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. El experto en la técnica puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente

compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendido en el intervalo de 1/10 a 10/1, más concretamente de 1/5 a 5/1, aún más concretamente de 1/3 a 3/1.

5 El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente con una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m², concretamente para el cisplatino con una dosificación de aproximadamente 75 mg/m² y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m² por periodo de tratamiento.

10 El compuesto taxano se administra convenientemente con una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m², concretamente para el paclitaxel con una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m² y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m² por periodo de tratamiento.

El compuesto camptotecina se administra convenientemente con una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m², concretamente para el irinotecán con una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m² por periodo de tratamiento.

15 El derivado antitumoral podofilotoxina se administra convenientemente con una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m², concretamente para el etopósido con una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m² por periodo de tratamiento.

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

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

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

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

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

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

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

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

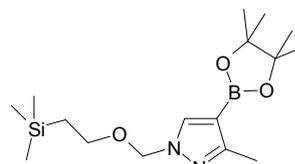
55 Ejemplos

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

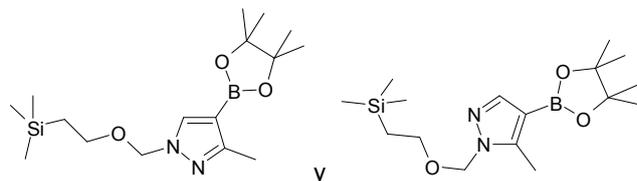
5 En esta memoria, el término 'Boc' significa *tert.*-butoxicarbonilo, 'DCE' significa 1,2-dicloroetano, 'Cs₂CO₃' significa carbonato de cesio, 'DCM' significa diclorometano, 'BEH' significa híbrido de etilsiloxano/sílice puentado, 'DIAD' significa azodicarboxilato de diisopropilo, 'DIPEA' significa diisopropiletilamina, 'DMAP' significa *N,N*-dimetilpiridin-4-
 10 amina, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'DMSO' significa dimetilsulfóxido, 'UPLC' significa cromatografía líquida de ultra-rendimiento, 'LC' significa cromatografía líquida, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'NH₂ de resolución instantánea' significa columna de intercambio de aniones débil de sílice y propilamino ISOLUTE[®], 'HPLC' significa cromatografía líquida de alto rendimiento, 'LCMS' significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, 'MeCN' significa acetonitrilo, 'MeOH' significa metanol, 'R_t' significa tiempo de retención, 'ISOLUTE[®] SCX-2 SPE' significa columna de intercambio de cationes fuerte de sílice y ácido propilsulfónico ISOLUTE[®], 'SEM' significa 2-(trimetilsilil)etoxi]-metilo, 'TBAF' significa fluoruro de tetrabutylamonio, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'Na₂SO₄' significa sulfato de sodio, 'HATU' significa 3-óxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-
 15 [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo, 'SFC' significa cromatografía de fluido supercrítico y 'THF' significa tetrahidrofurano.

En las estructuras de los compuestos intermedios y los compuestos de la presente invención, deuterio (²H) se representa por el símbolo químico D.

En la parte experimental se indica que algunos intermedios aparecen como mezclas de regioisómeros (isómeros de posición). Esto significa que existen dos o más posiciones en el intermedio a las que puede estar unido el sustituyente, y que el intermedio al que se hace referencia es, de hecho, una mezcla de diferentes productos
 20



potenciales formados durante la síntesis. Por ejemplo, el intermedio 6 indica que es una mezcla de regioisómeros, es una mezcla de

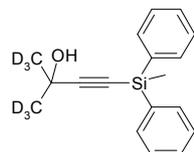


Los intermedios se obtuvieron como mezclas de regioisómeros o como regioisómeros únicos. El experto en la técnica comprenderá que las mezclas de regioisómeros se pueden separar fácilmente en regioisómeros únicos si se desea mediante métodos conocidos por el experto en la técnica y como se ilustra para algunos intermedios a continuación.
 25

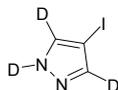
Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

30 a) Preparación del intermedio 1

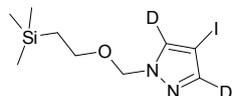


Una disolución agitada de (metildifenilsilil)acetileno (2.0 ml, 9.08 mmol) en THF anhidro (40 ml) bajo una atmósfera de argón a -78 °C se trató con una disolución 1.6 M de *n*-butil-litio en hexanos (6.25 ml, 10.0 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Después de 1 hora, la mezcla se trató con acetona-*d*₆ (0.79 ml, 10.91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. La mezcla se desactivó añadiendo agua y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (de 0:1 a 3:7 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (2.51 g, 96%).
 35

Ejemplo A2a) Preparación del intermedio 2

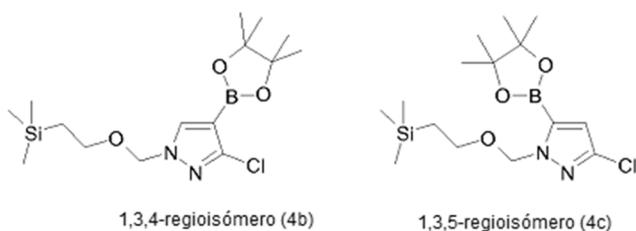
5 Una mezcla agitada de yodo (0.21 g, 1.66 mmol), pirazol-*d*₄ (0.20 g, 2.77 mmol) y MeCN (3.0 mL) a temperatura ambiente se trató con nitrato de amonio y cerio (0.91 g, 1.66 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre una solución acuosa al 5% de bisulfito de sodio y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (de 0:1 a 7:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco (0.26 g, 47%).

10 LCMS (Método B): TR = 2.12 min, m/z [M+H]⁺ = 197.

b) Preparación del intermedio 3

15 Una disolución agitada de compuesto intermedio 2 (0.26 g, 1.32 mmol) en DMF (3.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con hidruro de sodio (0.06 g, 1.58 mmol, al 60% en aceite mineral). Después de 15 minutos, la mezcla se trató con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.26 ml, 1.45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y EtOAc (1:0 a 4:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (0.29 g, 91%).

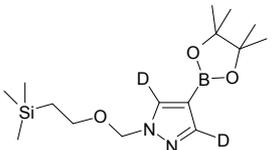
20 LCMS (Método B): TR = 4.09 min, m/z [M+H]⁺ = 327.

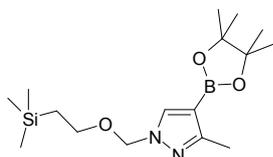
Ejemplo A3a) Preparación de los compuestos intermedios 4a, 4b y 4c

25 Una solución desgasada del intermedio 10 (50.0 g, 161 mmol) en THF anhidro (400 mL) en atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató gota a gota con una solución 2.0 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (121 mL, 242 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (50.9 g, 322 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar 4a en forma de un aceite incoloro (57.6 g, 100%, mezcla de dos regioisómeros). Los regioisómeros 4b y 4c (regioquímica de los grupos SEM asumida para los compuestos intermedios 4b y 4c) se aislaron de la mezcla isomérica 4a mediante purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (p.e. 40-60 °C) (1:100 a 1:10 en volumen).

35 El compuesto intermedio 5 se preparó utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito en el Ejemplo A3, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 1).

Tabla 1:

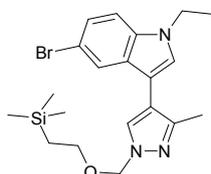
Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
5		Intermedio 3	TR = 4.14 min, m/z [M+H] ⁺ = 327 (Método B)

Ejemplo A4a) Preparación del intermedio 6

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

10 (0.81 g, 100%, mezcla de dos regioisómeros).

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

b) Preparación del intermedio 7

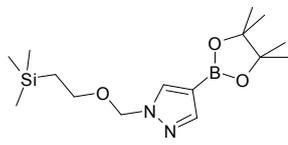
15 Una suspensión desgasificada del compuesto intermedio 51 (0.50 g, 1.43 mmol), compuesto intermedio 6 (0.65 g, 1.93 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.12 g, 0.14 mmol) y carbonato de potasio (0.39 g, 2.86 mmol) en DMF (5.5 ml) y agua (1.4 ml) se calentó a 50 °C durante 3.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (19:1 a 7:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado

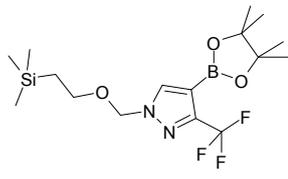
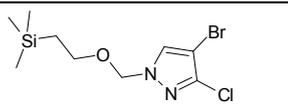
20 en forma de un aceite pardo claro (0.18 g, 28%, mezcla de dos regioisómeros).

LCMS (Método D): TR = 4.53 y 4.61 min, m/z [M+H]⁺ = 434/436.

Los compuestos intermedio 8 a 10 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 6, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 2).

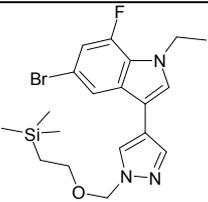
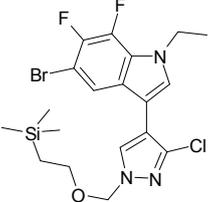
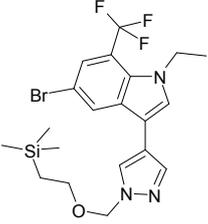
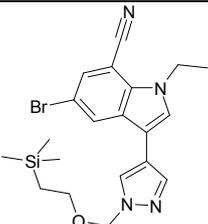
Tabla 2:

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
8		4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	TR = 4.16 min, m/z [M+H] ⁺ = 325 (Método C)

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
9	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-1H-pirazol	
10	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	4-Bromo-3-cloro-1H-pirazol	TR = 4.44 min, m/z [M+H] ⁺ = 311/313/315 (Método C)

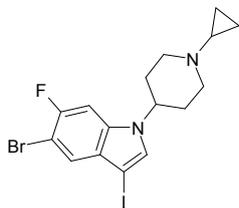
Los compuestos intermedios 11 a 15 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 7, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 3).

Tabla 3:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
11		a) Intermedio 65 b) Intermedio 8	TR = 4.93 min, m/z [M+H] ⁺ = 438/440 (Método C)
12	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 62 b) Compuesto Intermedio 4a	
13		a) Intermedio 63 b) Intermedio 8	
14		a) Intermedio 64 b) Intermedio 8	TR = 4.75 min, m/z [M+H] ⁺ = 445/447 (Método C)

LCMS (Método B): TR = 2.42 min, m/z [M+H]⁺ = 423/425.

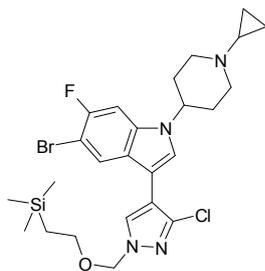
d) Preparación del intermedio 19



- 5 Una disolución agitada del compuesto intermedio 18 (0.67 g, 1.59 mmol) en una mezcla de MeOH (7.0 ml) y ácido acético (7.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0.59 g, 3.38 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla se trató con cianoborohidruro de sodio (0.50 g, 7.96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre disolución acuosa de hidróxido de sodio 1.0 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 2.0 M en MeOH y DCM (0:1 a 1:4 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (0.61 g, 58%).

LCMS (Método B): TR = 2.60 min, m/z [M+H]⁺ = 463/465.

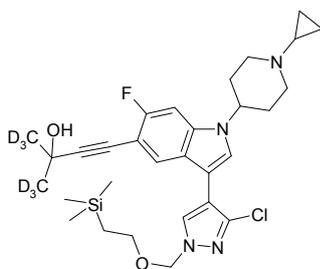
e) Preparación del intermedio 20



- 15 Una suspensión desgasificada del compuesto intermedio 19 (0.61 g, 0.93 mmol), compuesto intermedio 4b o 4c (0.40 g, 1.12 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.08 g, 0.10 mmol) y Cs₂CO₃ (0.90 g, 2.76 mmol) en 1,4-dioxano (8.0 ml) y agua (2.0 ml) se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (1:0 a 9:1 en volumen). La purificación ulterior mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contiene ácido fórmico al 0.1% (1:19 a 49:1 en volumen) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido (0.09 g, 16%; asumida regioquímica del grupo SEM).

- 25 LCMS (Método B): TR = 3.11 min, m/z [M+H]⁺ = 567/569/571.

f) Preparación del intermedio 21



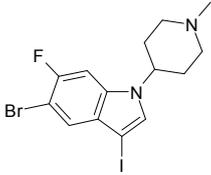
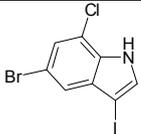
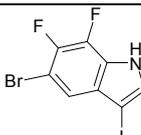
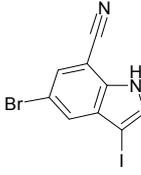
- 30 Una mezcla desgasificada del compuesto intermedio 20 (0.13 g, 0.23 mmol), compuesto intermedio 1 (0.49 g, 1.72 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.26 g, 0.23 mmol), yoduro de cobre(I) (0.02 g, 0.11 mmol), trietilamina (1.11 ml, 7.96 mmol) y MeCN (8.0 ml) a temperatura ambiente se trató con una disolución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.6 ml, 1.6 mmol), y la mezcla resultante se calentó mediante irradiación con microondas a 100 °C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 1:0 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite pardo claro (0.03 g, 20%, asumida regioquímica del grupo SEM).

LCMS (Método B): TR = 2.88 min, m/z $[M+H]^+$ = 577/579.

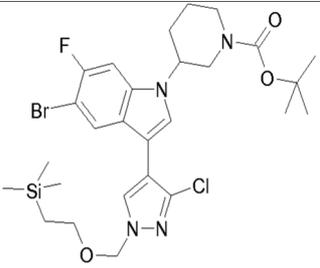
- 5 Los compuestos intermedios 22 a 26 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 16, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 4).

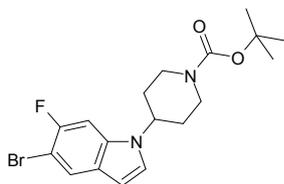
Tabla 4:

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
22		Intermedio 30	TR = 2.66 min, m/z $[M+H]^+$ = 437/439 (Método A)
23		5-Bromo-7-cloro-1H-indol	
24		5-Bromo-6,7-difluoro-1H-indol	TR = 4.17 min, m/z $[M-H]^-$ = 356/358 (Método C)
25		5-Bromo-7-trifluorometil-1H-indol	
26		5-Bromo-1H-indol-7-carbonitrilo	

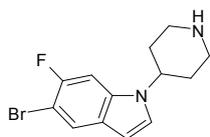
El compuesto intermedio 27 se preparó utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 17, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 5).

Tabla 5:

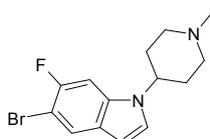
Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
27	 <p>Asumida regioquímica del grupo SEM</p>	<p>a) Intermedio 34</p> <p>b) Éster <i>tert</i>-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico</p>	<p>TR = 5.42 min, m/z [M+H]⁺ = 627/629/631 (Método C)</p>

Ejemplo A6a) Preparación del intermedio 28

- 5 Una mezcla agitada de 5-bromo-6-fluoro-1H-indol (1.0 g, 4.67 mmol), KOH en polvo (0.52 g, 9.34 mmol) y tolueno (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (1.31 g, 4.67 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y ciclohexano (3:7 a 1:0 en volumen). La purificación ulterior mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y ciclohexano (1:1 a 4:1 en volumen), proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blanco (0.65 g, 31%).

b) Preparación del intermedio 29

- 15 Una disolución agitada de compuesto intermedio 28 (0.57 g, 1.45 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (5.0 ml, 65 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante columna ISOLUTE[®] SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2.0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido pardo claro (0.53 g, 99%).

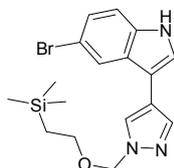
c) Preparación del intermedio 30

- 25 Una mezcla agitada del compuesto intermedio 29 (0.89 g, 3.0 mmol), formaldehído acuoso al 37% (2.23 ml, 30 mmol), ácido acético (0.01 ml, 0.3 mmol) y DCM (30 ml) a temperatura ambiente se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.27 g, 6.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolución de amoniaco 2.0 M en MeOH y DCM (0:1 a 1:12 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0.42 g, 45%).

Ejemplo A7

a) Preparación del intermedio 31



5

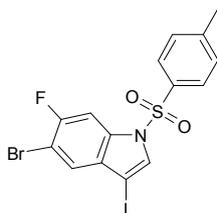
Una disolución agitada de compuesto intermedio 66 (3.92 g, 7.17 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente se trató con disolución de TBAF 1.0 M en THF (35.9 ml, 35.9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 3 horas. Se añadió una segunda parte alícuota de disolución de TBAF 1.0 M (18.0 ml, 18.0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 78 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y EtOAc (1:0 a 3:2 en volumen), para proporcionar el producto deseado (2.03 g, 72%).

10

LCMS (Método C): TR = 4.18 min, m/z [M+H]⁺ = 392/394.

Ejemplo A8

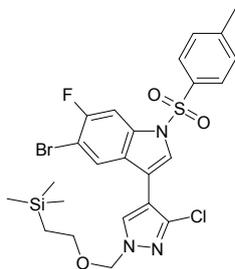
15 a) Preparación del intermedio 32



20

Una mezcla del compuesto intermedio 16 (29.4 g, 86.7 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (16.5 g, 86.7 mmol), NaOH (6.8 g, 152 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (1.64 g, 8.67 mmol) y DCM anhidro (52 ml) se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cristalización en una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (20 g, 47%).

b) Preparación del intermedio 33

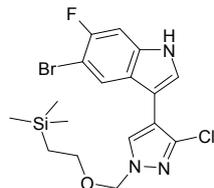


25

Una suspensión desgasificada del compuesto intermedio 32 (2.50 g, 5.06 mmol), compuesto intermedio 4b o 4c (1.99 g, 5.57 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.42 g, 0.51 mmol) y carbonato de cesio (4.95 g, 15.2 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) y agua (7.0 ml) se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:0 a 4:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (2.14 g, 71%, asumida regioquímica del grupo SEM).

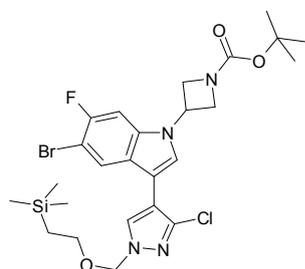
30

c) Preparación del intermedio 34



5 Una disolución agitada de compuesto intermedio 33 (2.1 g, 3.51 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (al 25% en peso en MeOH, 8.0 ml, 35.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre EtOAc y una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:0 a 3:2 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido púrpura (0.78 g, 50%, asumida regioquímica del grupo SEM).

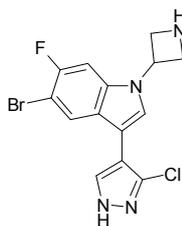
10 d) Preparación del intermedio 35



15 Una mezcla agitada del compuesto intermedio 34 (0.78 g, 1.75 mmol), éster *terc.*-butílico del ácido 3-yodo-azetidina-1-carboxílico (0.42 ml, 2.45 mmol) y Cs₂CO₃ (1.14 g, 3.50 mmol) en DMF (5.0 ml) se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:0 a 3:2 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma beige (0.74 g, 71%, asumida regioquímica del grupo SEM).

LCMS (Método B): TR = 4.94 min, m/z [M+H]⁺ = 599/601/603.

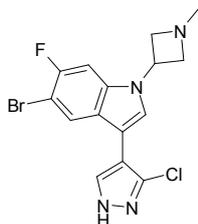
20 e) Preparación del intermedio 36



25 Una solución agitada del intermedio 35 (0.74 g, 1.24 mmol) en DCM (14 mL) a temperatura ambiente se trató con TFA (1.42 g, 18.6 mmol). Al cabo de 30 minutos, se añadió una segunda parte alícuota de TFA (1.42 ml, 18.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se purificó mediante columna ISOLUTE[®] SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2.0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite pardo (0.46 g, 100%).

LCMS (Método B): TR = 2.12 min, m/z [M+H]⁺ = 369/371/373.

f) Preparación del intermedio 37



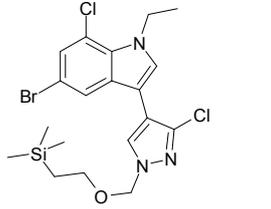
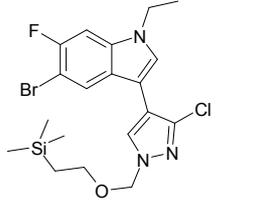
- 5 Una mezcla agitada del compuesto intermedio 36 (0.22 g, 0.58 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0.08 ml, 1.16 mmol), acetato de sodio (0.09 g, 0.16 mmol). MeOH (5.0 ml) y DCE (3.0 ml) a 0 °C se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.25 g, 1.16 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2.0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido rosa (0.20 g, 90%).

LCMS (Método B): TR = 2.02 min, m/z [M+H]⁺ = 383/385/387.

- 10 Los compuestos intermedios 38 a 43 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 33, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 6).

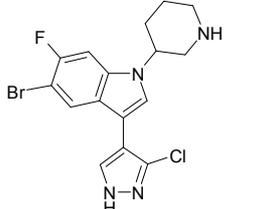
Tabla 6:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
38		a) Intermedio 59 b) Intermedio 5	TR = 4.62 min, m/z [M+H] ⁺ = 440/442 (Método D)
39	<p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 58 b) Compuesto Intermedio 4a	TR = 4.98 min y 5.06 min, m/z [M+H] ⁺ = 516/518/520 (Método C)
40	<p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 22 b) Compuesto intermedio 4a	TR = 3.05 min, m/z [M+H] ⁺ = 541/543/545 (Método C)
41		a) Intermedio 60 b) Compuesto intermedio 4a	

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
	Mezcla de regioisómeros		
42	 Mezcla de regioisómeros	a) Intermedio 61 b) Compuesto intermedio 4a	
43	 Mezcla de regioisómeros	a) Intermedio 59 b) Compuesto intermedio 4a	

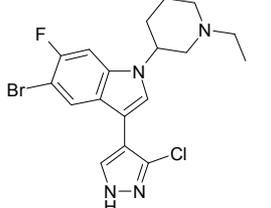
El compuesto intermedio 44 se preparó utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 36, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 7).

Tabla 7:

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
44		Intermedio 27	TR = 2.20 min, m/z [M+H] ⁺ = 397/399/401 (Método A)

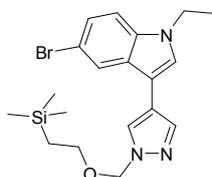
5 El compuesto intermedio 45 se preparó utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 37, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 8).

Tabla 8:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
45		a) Intermedio 44 b) Acetaldehído	TR = 2.39 min, m/z [M+H] ⁺ = 425/427/429 (Método A)

Ejemplo A9

a) Preparación del intermedio 46



5 Una mezcla agitada del compuesto intermedio 31 (0.30 g, 0.77 mmol), K_2CO_3 (0.21 g, 1.53 mmol), yodoetano (0.07 ml, 0.84 mmol) y DMF (4.0 ml) se calentó a 100 °C durante 19 horas. Se añadió una segunda porción de yodoetano (0.07 ml, 0.84 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 6.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:0 a 7:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado (0.25 g, 76%).

10 LCMS (Método C): TR = 4.69 min, m/z $[M+H]^+$ = 420/422.

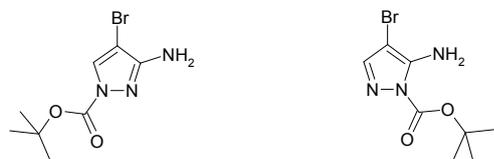
Los compuestos intermedios 47 a 49 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito en el Ejemplo A9, utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 9).

Tabla 9:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
47		a) Intermedio 31 b) 2,2-Dimetil-oxirano	TR = 4.31 min, m/z $[M+H]^+$ = 464/466 (Método C)
48		a) Intermedio 31 b) 2-Bromoetano	TR = 3.89 min, m/z $[M+H]^+$ = 436/438 (Método D)
49		a) Intermedio 31 b) Yodometano	TR = 4.56 min, m/z $[M+H]^+$ = 406/408 (Método C)

15 Ejemplo A10

a) Preparación de los compuestos intermedios 93a y 93b



Un solución agitada de 3-amino-4-bromo-1H-pirazol (1.00 g, 6.17 mmol) y DMAP (0.15 g, 1.23 mmol) en THF (17 mL) a temperatura ambiente se trató con dicarbonato de di-tert-butilo (1.48 g, 6.79 mmol) y la mezcla resultante se agitó

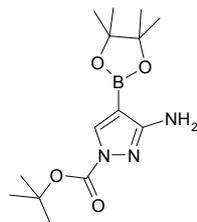
durante 2 horas. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (4:1 a 2:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de una mezcla de regioisómeros (93a, 1.0 g, 63% y 93b, 0.55 g, 33%; asumida regioquímica del grupo Boc).

5

LCMS (Método D): TR = 2.74 min, m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{terc.}-\text{butilo}]^+$ = 206/208.

LCMS (Método D): TR = 2.76 min, m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ = 162/164.

b) Preparación del intermedio 50

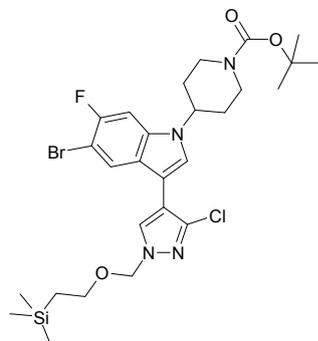


10 Una suspensión desgasada del intermedio 93a (0.25 g, 0.95 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.30 g, 1.19 mmol), acetato de potasio (0.28 g, 2.86 mmol) y $[1,1'-\text{bis}(\text{difenilfosfino})\text{ferroceno}]\text{dicloropaladio}(\text{II})$ (0.70 g, 0.01 mmol) en DMF (9.5 mL) se calentó a 70 °C durante 3.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite pardo (2.02 g, 100%; asumida regioquímica del grupo boc).

15 LCMS (Método A): TR = 2.94 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 309.

Ejemplo A11

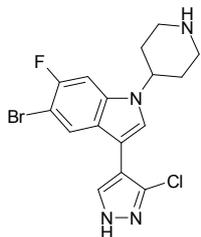
a) Preparación del intermedio 94



20 Una mezcla agitada del compuesto intermedio 34 (2.0 g, 4.50 mmol), Cs_2CO_3 (5.86 g, 17.9 mmol), éster *terc.*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (2.51 g, 8.98 mmol) y DMF (20 ml) se calentó a 90 °C durante 18 horas. Se añadió una segunda porción de éster *terc.*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (2.51 g, 8.98 mmol) y Cs_2CO_3 (2.93 g, 8.98 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:0 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (2.80 g, 99%).

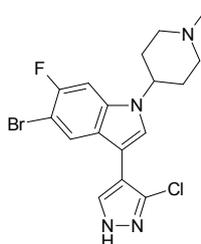
25

LCMS (Método C): TR = 5.26 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 627/629/631.

b) Preparación del intermedio 95

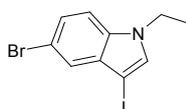
5 Una solución agitada del intermedio 94 (2.80 g, 4.46 mmol) en DCM (5.0 mL) a temperatura ambiente se trató con TFA (2.5 mL, 32.7 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2.0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (1.74 g, 98%).

LCMS (Método C): TR = 2.27 min, m/z [M+H]⁺ = 397/399/401.

c) Preparación del intermedio 96

10 Una mezcla agitada del compuesto intermedio 95 (1.74 g, 4.39 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0.20 g, 6.57 mmol), acetato de sodio (0.72 g, 8.78 mmol), DCM (20 ml) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.40 g, 6.60 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2.0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido (1.69 g, 94%).

LCMS (Método C): TR = 2.26 min, m/z [M+H]⁺ = 411/413/415.

Ejemplo A12a) Preparación del intermedio 51

20 Una disolución agitada de 5-bromo-3-yodo-1H-indol (7.88 g, 24.48 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se trató con hidruro de sodio (1.96 g, 49.0 mmol, al 60% en aceite mineral). Después de 30 minutos, la mezcla se trató con una segunda parte alícuota de yodometano (3.94 ml, 49.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:0 a 4:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado (7.38 g, 86%).

LCMS (Método D): TR = 4.34 min, m/z [M+H]⁺ = 349/351.

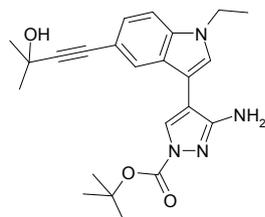
b) Preparación del intermedio 52



5 Una suspensión desgasificada del compuesto intermedio 51 (0.36 g, 1.03 mmol), compuesto intermedio 50 (0.43 g, 1.39 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0.08 g, 0.10 mmol) y carbonato de potasio (0.28 g, 2.06 mmol) en DMF (4.0 ml) y agua (1.0 ml) se calentó a 50 °C durante 5.5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:0 a 4:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite pardo pálido (0.06 g, 14%, asumida regioquímica del grupo boc).

10 LCMS (Método D): TR = 3.82 min, m/z [M-(*tert.*-butilo)+H]⁺ = 405/407.

c) Preparación del intermedio 53



15 Una suspensión desgasificada de compuesto intermedio 52 (0.06 g, 0.15 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol (0.10 ml, 1.02 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paldio(0) (0.025 g, 0.022 mmol), yoduro de cobre(I) (0.003 g, 0.015 mmol) y trietilamina (0.14 ml, 1.02 mmol) en MeCN (2.0 ml) se calentó a 75 °C mediante irradiación por microondas durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:1 a 0:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado (0.04 g, 64%, asumida regioquímica del grupo Boc).

LCMS (Método D): TR = 3.30 min, m/z [M+H]⁺ = 409.

20 Los compuestos intermedios 54 a 65 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 51, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 10).

Tabla 10:

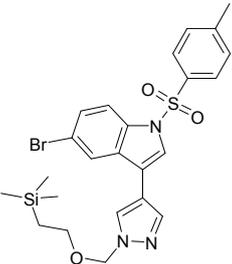
Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
54		a) Intermedio 31 b) 3-Bromometil-tetrahidrofurano	TR = 4.50 min, m/z [M+H] ⁺ = 476/478 (Método C)
55		a) Intermedio 31 b) Éster oxetan-3-il-metilico del ácido tolueno-4-sulfónico	TR = 4.23 min, m/z [M+H] ⁺ = 462/464 (Método B)

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
56		a) Intermedio 31 b) 1-Bromo-2-metoxietano	TR = 4.41 min, m/z [M+H] ⁺ = 450/452 (Método B)
57		a) Intermedio 31 b) 2-Yodopropano	TR = 4.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 434/436 (Método C)
58		a) Intermedio 16 b) 1-Bromo-3-metoxipropano	
59		a) Intermedio 16 b) Yodoetano	TR = 4.55 min, m/z [M+H] ⁺ = 367/369 (Método C)
60		a) Intermedio 16 b) (3-Bromo-propoxi)- <i>terc.</i> -butil-dimetil-silano	
61		a) Intermedio 23 b) Yodoetano	
62		a) Intermedio 24 b) Yodoetano	
63		a) Intermedio 25 b) Yodoetano	
64		a) Intermedio 26 b) Yodoetano	

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
65		a) 5-Bromo-7-fluoro-3-yodo-1H-indol b) Yodoetano	

El compuesto intermedio 66 se preparó utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 52, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 11).

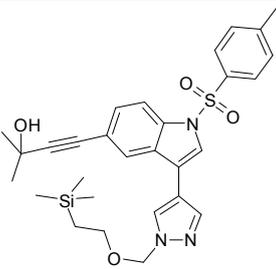
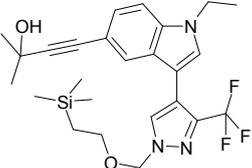
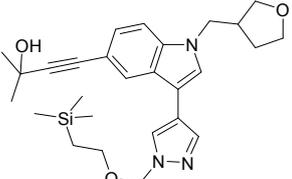
Tabla 11:

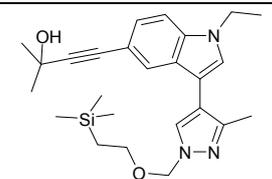
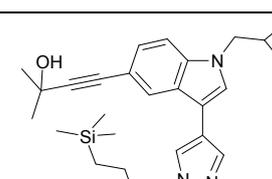
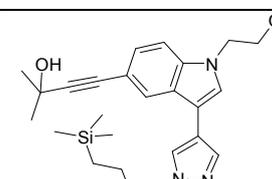
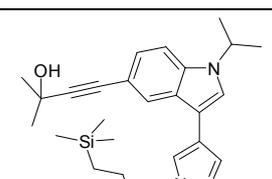
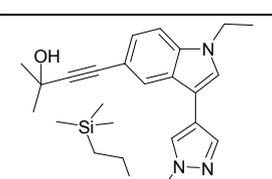
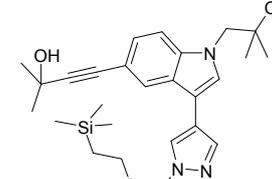
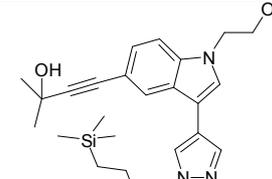
Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
66		a) 5-Bromo-3-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol b) Intermedio 8	TR = 4.90 min, m/z [M+H] ⁺ = 546/548 (Método B)

Los compuestos intermedios 67 a 92 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito para el compuesto intermedio 53, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 12).

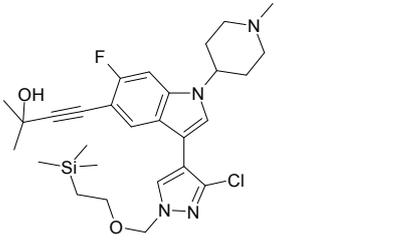
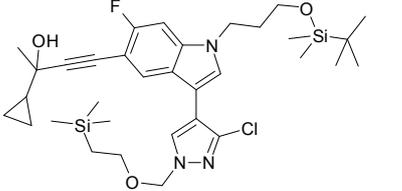
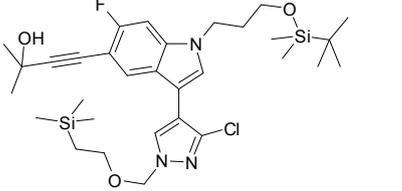
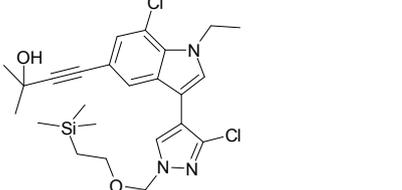
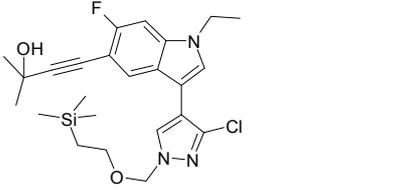
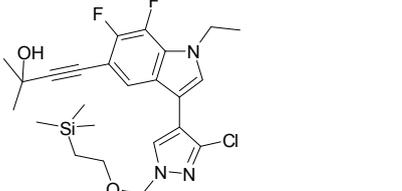
5

Tabla 12:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
67		a) Intermedio 66 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.49 min, m/z [M+H] ⁺ = 550 (Método C)
68	 Mezcla de regioisómeros	a) Intermedio 15 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.38/4.45 min, m/z [M-OH] ⁺ = 474 (Método D)
69		a) Intermedio 54 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 3.97 min, m/z [M+H] ⁺ = 480 (Método C)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
70	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 7 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.01/4.10 min, m/z $[M+H]^+$ = 438 (Método D)
71		a) Intermedio 55 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 3.81 min, m/z $[M+H]^+$ = 466 (Método C)
72		a) Intermedio 56 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.01 min, m/z $[M+H]^+$ = 454 (Método C)
73		a) Intermedio 57 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.24 min, m/z $[M+H]^+$ = 438 (Método B)
74		a) Intermedio 46 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.12 min, m/z $[M+H]^+$ = 424 (Método B)
75		a) Intermedio 47 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 3.81 min, m/z $[M+H]^+$ = 468 (Método C)
76		a) Intermedio 48 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 3.56 min, m/z $[M+H]^+$ = 440 (Método B)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
77		a) Intermedio 49 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.04 min, m/z [M+H] ⁺ = 410 (Método C)
78		a) Intermedio 31 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol	TR = 3.75 min, m/z [M+H] ⁺ = 465 (Método C)
79		a) Intermedio 31 b) 1-Etínil-ciclopentanol	TR = 3.83 min, m/z [M+H] ⁺ = 422 (Método D)
80		a) Intermedio 38 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.24 min, m/z [M+H] ⁺ = 444 (Método B)
81		a) Intermedio 39 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol	
82		a) Intermedio 39 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	
83		a) Intermedio 40 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol	TR = 2.95 min, m/z [M+H] ⁺ = 571/573 (Método C)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
84	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 40 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 2.83 min, m/z $[M+H]^+$ = 545/547 (Método A)
85	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 41 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol	
86	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 41 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	
87	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 42 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	
88	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 43 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	
89	 <p>Mezcla de regioisómeros</p>	a) Intermedio 12 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
90		a) Intermedio 11 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.30 min, m/z [M+H] ⁺ = 442 (Método C)
91		a) Intermedio 13 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	
92		a) Intermedio 14 b) 2-Metil-but-3-in-2-ol	TR = 4.26 min, m/z [M+H] ⁺ = 449 (Método C)

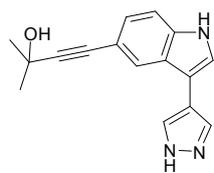
Preparación de los compuestos

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

5

Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto 1



- 10 Una mezcla del intermedio 67 (0.13 g, 0.24 mmol), una solución 1.0 M de TBAF en THF (1.18 mL, 1.18 mmol) y 1,2-etilendiamina (0.08 mL, 1.17 mmol) en THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y EtOAc (1:1 a 0:1 en volumen), seguido de una mezcla de MeOH y EtOAc (0:1 a 1:9 en volumen). La purificación ulterior mediante HPLC sobre una columna C18, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contiene amoníaco al 0.1% (1:9 a 19:1 en volumen), proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blancuzco (0.017 g, 27%).

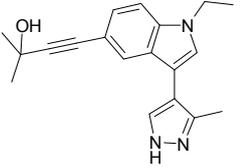
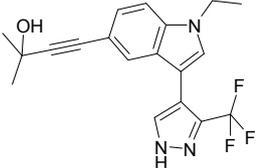
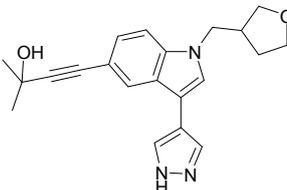
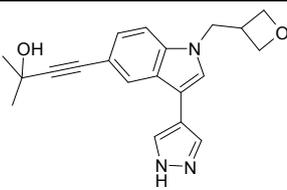
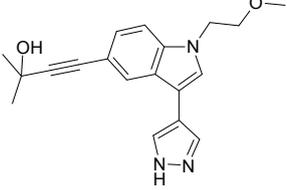
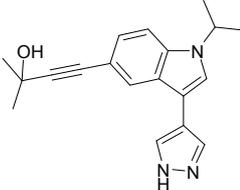
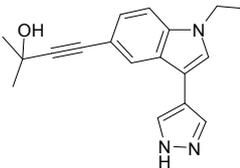
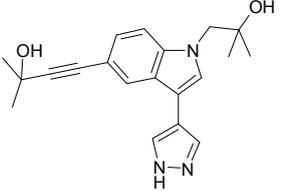
15

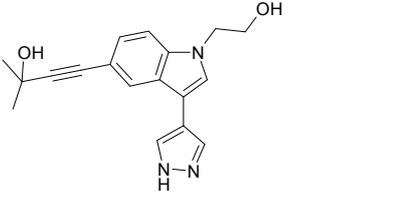
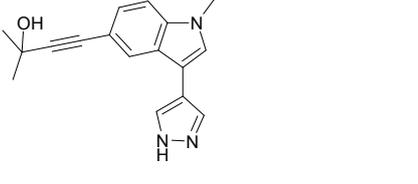
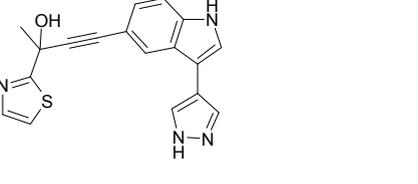
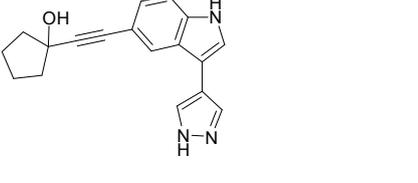
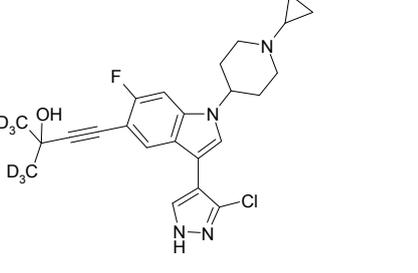
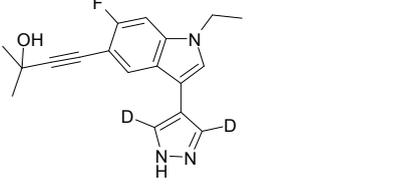
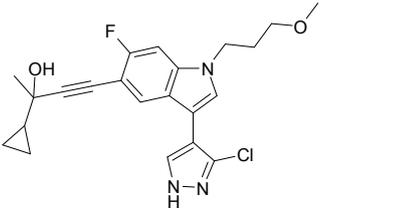
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.95 (s a, 2H), 7.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 1.48 (s, 6H).

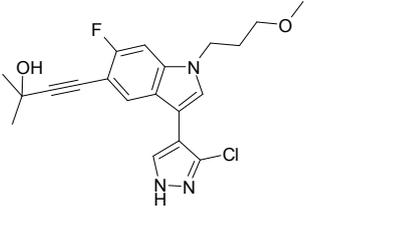
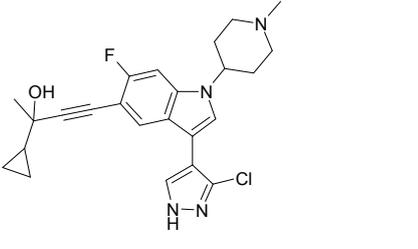
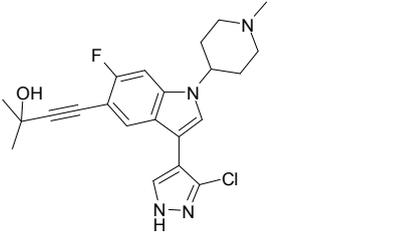
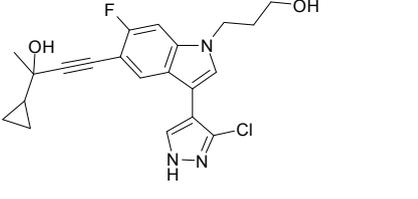
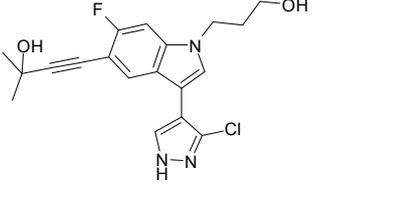
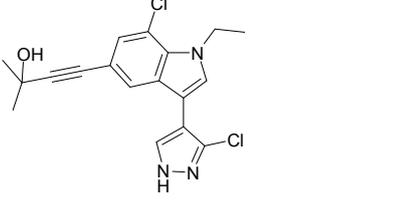
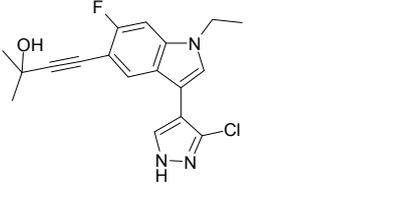
- 20 LCMS (Método E): TR = 3.15 min, m/z [M+H]⁺ = 266.

Los compuestos 3 a 28 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito en el Ejemplo B1, utilizando el material de partida apropiado (Tabla 13).

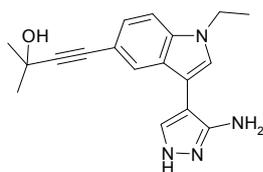
Tabla 13:

Compuesto	Estructura	Material de partida
3		Intermedio 70
4		Intermedio 68
5		Intermedio 69
6		Intermedio 71
7		Intermedio 72
8		Intermedio 73
9		Intermedio 74
10		Intermedio 75

Compuesto	Estructura	Material de partida
11		Intermedio 76
12		Intermedio 77
13		Intermedio 78
14		Intermedio 79
15		Intermedio 21
16		Intermedio 80
17		Intermedio 81

Compuesto	Estructura	Material de partida
18		Intermedio 82
19		Intermedio 83
20		Intermedio 84
21		Intermedio 85
22		Intermedio 86
23		Intermedio 87
24		Intermedio 88

Compuesto	Estructura	Material de partida
25		Intermedio 89
26		Intermedio 90
27		Intermedio 91
28		Intermedio 92

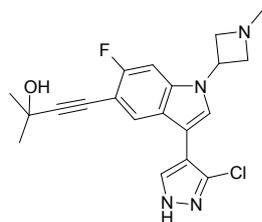
Ejemplo B2a) Preparación del compuesto 2

- 5 Una suspensión de compuesto intermedio 53 (0.037 g, 0.091 mmol) en MeCN (2.5 ml) se calentó mediante irradiación por microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH (1:0 a 9:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (0.013 g, 46%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.67 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.15 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

- 10 LCMS (Método E): TR = 3.20 min, m/z [M+H]⁺ = 309.

Ejemplo B3a) Preparación del compuesto 29



- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 37 (0.20 g, 0.52 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (0.11 ml, 1.04 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.12 g, 0.10 mmol), yoduro de cobre(I) (0.01g, 0.05 mmol), trietilamina (0.51 ml, 3.64 mmol) y MeCN (4.5 ml) se calentó mediante irradiación por microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE eluyendo con una mezcla de MeOH y una solución 2.0 M de amoníaco en MeOH (de 1:0 a 0:1 en volumen). La purificación ulterior mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 2.0 M en MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), seguida de HPLC sobre una columna C18, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contenía ácido fórmico al 0.1% (1:9 a 7:3), proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blanco (0.03 g, 13%, 0.9 equivalentes de ácido fórmico presentes).

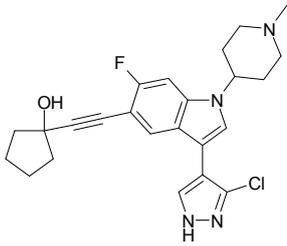
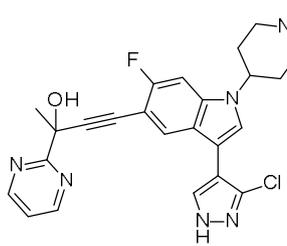
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.19 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 0.9H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

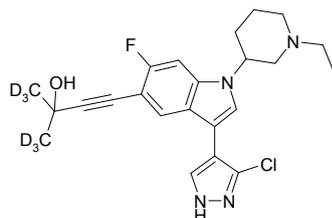
LCMS (Método E): TR = 2.62 min, m/z [M+H]⁺ = 387/389.

- 15 Los compuestos 33 a 37 se prepararon utilizando un protocolo de reacción análogo al descrito en el Ejemplo B3, utilizando los materiales de partida apropiados (Tabla 14).

Tabla 14:

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
33		a) Intermedio 96 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol
34		a) Intermedio 96 b) 2-(5-Metilisoxazol-3-il)-but-3-in-2-ol
35		a) Intermedio 96 b) 2-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-but-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
36		a) Intermedio 96 b) 1-Etínil-ciclopentanol
37		a) Intermedio 96 b) 2-(pirimidin-2-yl)but-3-in-2-ol

Ejemplo B4a) Preparación del compuesto 30

5 Una mezcla desgasificada del compuesto intermedio 45 (0.24 g, 0.56 mmol), compuesto intermedio 1 (0.32 g, 1.11 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.13 g, 0.11 mmol), yoduro de cobre(I) (0.01 g, 0.06 mmol), trietilamina (0.54 ml, 3.89 mmol) y MeCN (3.0 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató con disolución 1.0 M de TBAF en THF (0.28 ml, 0.28 mmol). La mezcla resultante se calentó por irradiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (de 0:1 a 1:9 en volumen). La purificación

10 ulterior mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua que contiene ácido fórmico al 0.1% (1:9 a 3:1 en volumen) proporcionó el producto deseado (0.05 g, 17%; 0.8 equivalentes de ácido fórmico presentes).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 0.8H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 2.74 min, m/z [M+H]⁺ = 435/437.

Ejemplo C1a) Preparación de los compuestos 31 y 32

20 El compuesto 30 (0.04 g, 0.09 mmol) se purificó mediante SFC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna, Phenomenex Lux[®] 5u Celulosa-4, 250 x 21.2 mm, 5 μm; fase móvil, CO₂ (70%), MeOH que contiene 0.1% de dietanolamina (30%), 100 mL/min, 120 bar, 40 °C; detector, UV 240 nm. Esto proporcionó el Compuesto 31 (enantiómero que eluye primero) en forma de un sólido blancuzco (0.01 g, 35%) y el Compuesto 32 (enantiómero que eluye en segundo lugar) en forma de un sólido blancuzco (0.01 g, 34%).

25 **Compuesto 31**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.16 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 3.1, 10.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 2.73 min, m/z [M+H]⁺ = 435/437.

Compuesto 32

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 2.90(dd, J = 2.7, 10.5 Hz, 1H), 2.71(d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 2.73 min, m/z [M+H]⁺ = 435/437.

Parte analítica

LCMS

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

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

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

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

Método D: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo ZQ de Waters acoplado a un sistema de LC HP1100 de Hewlett Packard con una bomba cuaternaria y un detector PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 65. La LC se llevó a cabo utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna de Phenomenex y un caudal de 2 mL/min. El sistema de disolventes inicial era 95% de agua que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente A) y 5% de MeCN que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente B) durante los primeros 0.3 minutos, seguido de un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B a lo largo de los siguientes 4 min. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

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

Datos de RMN

- 5 En la presente, los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Unity Inova de Varian con secuencias de pulso estándar, que operaba a 400 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) a un campo más bajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno. Como disolvente se utilizó CDCl_3 (cloroformo deuterado), CD_3OD (metanol-d) o $\text{DMSO-}d_6$ (DMSO deuterado, dimetil- d_6 sulfóxido).
- Los valores de la acidez (p. ej., el contenido de ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos que se proporcionan en la presente son aquellos obtenidos experimentalmente y pueden variar si se utilizan métodos analíticos diferentes. El contenido de ácido fórmico o ácido acético se muestra en la presente según se determinó integrando el ^1H RMN. Los compuestos con una acidez inferior a 0.5 equivalentes se pueden considerar bases libres.
- 10 **Compuesto 3**
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.75 (s, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.18 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
- LCMS (Método E): TR = 3.89 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 308.
- 15 **Compuesto 4**
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 12.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.20 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
- LCMS (Método E): TR = 4.52 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 362.
- Compuesto 5**
- 20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.49 (s, 6H).
- LCMS (Método E): TR = 3.57 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 350.
- Compuesto 6**
- 25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.62 (dd, J = 6.2, 7.7 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.50-3.39 (m, 1H), 1.47 (s, 6H).
- LCMS (Método E): TR = 3.31 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 336.
- Compuesto 7**
- 30 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).
- LCMS (Método E): TR = 3.60 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 324.
- Compuesto 8**
- 35 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
- LCMS (Método E): TR = 4.08 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 308.
- Compuesto 9**
- 40 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.19 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- LCMS (Método E): TR = 3.93 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 294.
- Compuesto 10**
- 45 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

ES 2 704 749 T3

LCMS (Método E): TR = 3.45 min, m/z [M+H]⁺ = 338.

Compuesto 11

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.83 (s, 1H), 8.06 (s a, 1H), 7.80 (s a, 1H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.72 (c, J = 5.5 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H).

LCMS (Método E): TR = 3.07 min, m/z [M+H]⁺ = 310.

Compuesto 12

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.83 (s, 1H), 8.07 (s a, 1H), 7.78 (s a, 1H), 7.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

10 LCMS (Método E): TR = 3.65 min, m/z [M+H]⁺ = 280.

Compuesto 13

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.80 (s, 1H), 11.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 1.88 (s, 3H).

15 LCMS (Método E): TR = 3.22 min, m/z [M+H]⁺ = 335.

Compuesto 14

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.80 (s a, 1H), 11.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (s a, 1H), 7.81 (s a, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.79-1.62 (m, 4H).

20 LCMS (Método E): TR = 3.62 min, m/z [M+H]⁺ = 292.

Compuesto 15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.14 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.47-2.39 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.35-0.29 (m, 2H).

25 LCMS (Método E): TR = 2.80 min, m/z [M+H]⁺ = 447/449.

Compuesto 16

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.18 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.23 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 3.87 min, m/z [M+H]⁺ = 314.

30 Compuesto 17

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.59-0.53 (m, 1H), 0.46-0.36 (m, 3H).

LCMS (Método E): TR = 4.54 min, m/z [M+H]⁺ = 416/418.

35 Compuesto 18

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.17 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.47 (s, 6H).

LCMS (Método E): TR = 4.23 min, m/z [M+H]⁺ = 390/392.

40 Compuesto 19

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.15 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 2.88 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 1H), 0.47-0.35 (m, 3H).

ES 2 704 749 T3

LCMS (Método E): TR = 2.89 min, m/z [M+H]⁺ = 441/443.

Compuesto 20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 2.88 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.47 (s, 6H).

5 LCMS (Método E): TR = 2.64 min, m/z [M+H]⁺ = 415/417.

Compuesto 21

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.16 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.47 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (c, J = 5.7 Hz, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.59-0.53 (m, 1H), 0.47-0.35 (m, 3H).

10 LCMS (Método E): TR = 3.78 min, m/z [M+H]⁺ = 402/404.

Compuesto 22

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.16 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.62 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.48 (s, 6H).

15 LCMS (Método E): TR = 3.48 min, m/z [M+H]⁺ = 376/378.

Compuesto 23

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 4.88 min, m/z [M+H]⁺ = 362/364.

20 Compuesto 24

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.20 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 4.31 min, m/z [M+H]⁺ = 346/348.

Compuesto 25

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.94 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 1.4, 5.7 Hz, 1H), 4.36 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 4.64 min, m/z [M+H]⁺ = 364/366.

Compuesto 26

30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.90 (s, 2H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 1.1, 13.3 Hz, 1H), 4.34 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 4.13 min, m/z [M+H]⁺ = 312.

Compuesto 27

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.36 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

35 LCMS (Método E): TR = 4.61 min, m/z [M+H]⁺ = 362.

Compuesto 28

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 4.57 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.52 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 3.85 min, m/z [M+H]⁺ = 319.

40 Compuesto 33 (1.0 equivalentes de ácido fórmico)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: d 13.22 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 4H), 1.90 (s, 3H).

LCMS (Método E): TR = 2.68 min, m/z [M+H]⁺ = 484/486.

5 Compuesto 34 (1.0 equivalentes de ácido fórmico)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.23 (s, 1H), 9.51 (s a, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.41 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.28-2.23 (m, 4H), 1.81 (s, 3H).

LCMS (Método E): TR = 2.77 min, m/z [M+H]⁺ = 482/484.

10 Compuesto 35 (1.0 equivalentes de ácido fórmico)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.23 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.19 (s a, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 4H), 1.85 (s, 3H).

LCMS (Método E): TR = 2.58 min, m/z [M+H]⁺ = 483/485.

15 Compuesto 36 (0.5 equivalentes de ácido fórmico)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.18 (s a, 1H), 8.20 (s, 1.5H), 7.69 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 5.29 (s a, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 8H), 1.77-1.66 (m, 4H).

LCMS (Método E): TR = 2.93 min, m/z [M+H]⁺ = 441/443.

20 Compuesto 37

LCMS (Método E): TR = 2.50 min, m/z [M+H]⁺ = 479/481

Parte farmacológica

Ensayo biológico A

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

- 25 El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreititol) 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, MgCl₂ 5 mM y Tween[®] 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de unión elevada Mesoscale de 384 pocillos que se habían recubierto con la proteína básica de la mielina (MBP, por sus siglas en inglés) y bloqueado con albúmina de suero bovino para evitar la unión proteica no específica. Todos los compuestos estudiados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se realizaron diluciones adicionales en
- 30 tampón del ensayo. La concentración final de DMSO fue de un 1% (v/v) en los ensayos. Las incubaciones consistieron en el compuesto (1% de DMSO en el control y los pocillos que servían de blanco), adenosina-5'-trifosfato 25 μM (ATP) y enzima que sustituía a NIK/MAP3K14 10 nM con tampón en los pocillos que servían de blanco. Las incubaciones se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y a continuación se lavaron e incubaron
- 35 secuencialmente con anticuerpos anti-fosfo-MBP de conejo y anticuerpos SulfoTag contra la Ig de conejo antes de determinar mediante una lectura el SulfoTag unido en un Mesoscale Discovery. La señal obtenida en los pocillos que servían de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las CI₅₀ ajustando una curva sigmoidea al % de inhibición del control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico A2

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

- 40 Se midió la actividad de autofosforilación de NIK/MAP3K14 utilizando el formato AlphaScreen[®] (αscreen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos estudiados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y el resto de las diluciones se realizaron en el tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en los ensayos fue de un 1% (v/v). El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreititol)
- 45 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, MgCl₂ 5 mM y Tween[®] 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en Alfaplaquetas de 384 pocillos (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron en el compuesto, adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 microM y NIK/MAP3K14 0.2 nM. Las incubaciones se iniciaron por adición de la enzima NIK/MAP3K14 marcada con GST, se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y se terminaron por adición del tampón de parada que contenía el anticuerpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Se añadieron microesferas con el aceptor proteína A y el donante glutatión antes de la

lectura utilizando un lector de placas de múltiples marcas de EnVision® (Perkin Elmer). La señal obtenida en los pocillos que servían de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las CI_{50} ajustando una curva sigmoidea al % de inhibición del control frente al Log_{10} de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico B

5 **Efecto de los compuestos sobre los niveles de P-IKK α en células L363**

10 Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue de un 1% (v/v) en los ensayos celulares. Las células L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con GlutaMax y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron de manera rutinaria con densidades de 0.2×10^6 células por mL - 1×10^6 células por mL a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células dos veces por semana dividiéndolas para obtener la densidad menor. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (Nunc 167008) con una densidad de 2×10^6 por mL de medio en un volumen de 75 μL por pocillo más 25 μL del factor activador de linfocitos B humanos recombinante de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (BAFF/BLyS/TNFSF13B). Las células sembradas se incubaron a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada durante 24 horas. Se añadieron los fármacos y/o disolventes (20 μL) hasta un volumen final de 120 μL . Después de 2 h de tratamiento se retiraron las placas del incubador y se logró la lisis celular por adición de 30 μL de tampón de lisis 5x seguida por agitación en un agitador de placas a 4 °C durante 10 min. Al final de esta incubación, se centrifugaron las células lisadas a 800 x g durante 20 min a 4 °C y se evaluó el lisado para determinar los niveles de P-IKK α por inmunoensayo de sándwich que se llevó a cabo en placas Mesoscale recubiertas con anticuerpos contra conejo. Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 8 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que contenían MG132 y BAFF pero no el fármaco estudiado) y una incubación que servía de blanco (que contenía MF132 y BAFF y ADS125117 10 μM , una concentración de ensayo que se sabe que proporciona una inhibición completa). El valor de la incubación que servía de blanco se sustrajo de todos los valores del control y las muestras. Para determinar las CI_{50} se ajustó una curva sigmoidea a la representación del % de inhibición de los niveles de P-IKK α de control frente al Log_{10} de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico C

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

30 Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y el resto de las diluciones se realizaron en el medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue de un 0.3% (v/v) en los ensayos de proliferación celulares. Se evaluó la viabilidad utilizando el kit para el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo (Promega). Las células LP-1, L363 y JJN-3 humanas (DSMZ) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron rutinariamente como células en suspensión a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células con una densidad de siembra de 0.2×10^6 /mL dos veces por semana. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos negras para cultivo tisular tratadas (Perkin Elmer). Las densidades utilizadas para la colocación en placas estuvo comprendida entre 2000 y 6000 células por pocillo en un volumen total de 75 μL de medio. Después de veinticuatro horas, se añadieron los fármacos y/o disolventes (25 μL) hasta un volumen final de 100 μL . Después de 72 horas de tratamiento, se retiraron las placas del incubador y se permitió que se equilibraran a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min. Se añadieron 100 μL del reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo que se cubrió a continuación (Perkin Elmer Topseal) y se agitó en un agitador de placas durante 10 min. Se midió la luminiscencia en un HST Topcount (Perkin Elmer). Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 9 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que no contenían fármaco) y una incubación que servía de blanco (que contenía células que se habían leído en el momento de la adición del compuesto). El valor del blanco se sustrajo de todos los valores de las muestras y de control. Para cada muestra, el valor medio del crecimiento celular (en unidades relativas de luz) se expresó como un porcentaje del valor medio del crecimiento celular del control.

50 Los datos de los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla 14 (los valores de la Tabla 15 son valores promediados de todas las medidas en todos los lotes de un compuesto).

Tabla 15:

Compuesto	Bioquímica (MSD MBP) CI ₅₀ (nM)	Alpha-Screen CI ₅₀ (nM)	IKK α Celular CI ₅₀ (nM)	JJN-3 EC ₅₀ (nM)	L-363 EC ₅₀ (nM)	LP-1 EC ₅₀ (nM)
1	28	22	122	432	245	320
2	44	43	87	733	990	1420
3	71	35	139	1858	3124	3163
4	581	350	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
5	38	25	145	1408	1828	1886
6	6	66	73	1082	704	1951
7	11	73	175	1408	1175	2179
8	13	14	18	218	221	219
9	8	43	54	418	332	298
10	38	110	111	723	759	947
11	16	65	83	394	340	483
12	41	65	38	754	700	769
13	9	7	16	704	5518	9907
14	30	28	300	2199	4051	5438
15	n.c.	71	n.c.	608	265	581
16	n.c.	8508	n.c.	n.c.	n.c.	14175
17	n.c.	183	n.c.	1517	3242	1397
18	n.c.	33	n.c.	706	1185	1514
19	n.c.	190	n.c.	811	632	749
20	n.c.	21	n.c.	61	43	111
21	n.c.	67	n.c.	1093	1932	3509
22	n.c.	11	32	255	430	1351
23	n.c.	204	n.c.	2738	5402	3612
24	n.c.	11	127	734	683	1578
25	n.c.	86	n.c.	2232	4346	3231
26	n.c.	51	n.c.	1571	1130	2212

Compuesto	Bioquímica (MSD MBP) CI ₅₀ (nM)	Alpha-Screen CI ₅₀ (nM)	IKK α Celular CI ₅₀ (nM)	JJN-3 EC ₅₀ (nM)	L-363 EC ₅₀ (nM)	LP-1 EC ₅₀ (nM)
27	n.c.	552	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
28	n.c.	554	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
29	n.c.	50	n.c.	375	176	758
30	n.c.	126	n.c.	379	201	397
31	n.c.	146	n.c.	606	436	731
32	n.c.	76	n.c.	437	310	407
33	n.c.	18	n.c.	624	875	1611
34	n.c.	42	n.c.	1385	1224	2451
35	n.c.	84	n.c.	1361	1093	4585
36	n.c.	n.c.	n.c.	1222	845	1213
37	n.c.	162	n.c.	4467	2884	2512

n.c.: no calculado

Ejemplos de composición teórica

5 La expresión "principio activo" (p.a.), según se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular para cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

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

1. *Comprimidos*

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

2. *Suspensión*

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

3. *Inyectable*

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

4. *Pomada*

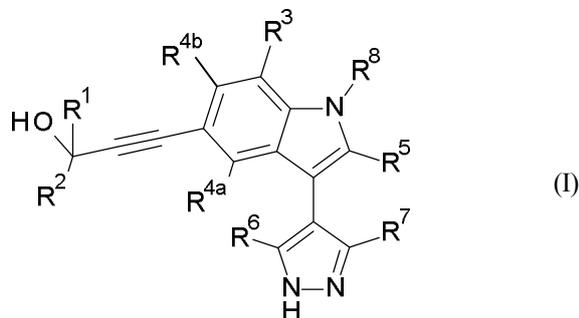
	Principio activo	5-1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
5	Petrolato blanco	15 g
	Agua	hasta 100 g

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

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 o un tautómero o forma estereoisomérica de este, donde

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

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

10 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C₁₋₄;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo Het²; en donde

15 Het² es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄; o Het² es 2-oxo-3-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

20 R^{4a} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;

R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b}, -OalquiloC₁₋₄ y Het³; en donde

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

25 Het³ es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro, alquilo C₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

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

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

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

R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; -SO₂alquilo C₁₋₆; Het⁴; R⁹;

35 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar¹ y (ii) Het⁵; y

alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de

- (iii) fluoro,
- (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,
- (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,
- (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- 5 (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,
- (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,
- (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,
- (x) $-OR^{8f}$,
- (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- 10 (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, y
- (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$;
- R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8f} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno;
- alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$
- 15 y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;
- R^{8d} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , que puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$; y cicloalquilo C_{3-6} ;
- R^{8e} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;
- 20 donde R^{8x} y R^{8y} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- R^9 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$,
- alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$,
- y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 25 Ar^1 se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 30 Het^4 es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, y alquilo C_{1-4} sustituido con un cicloalquilo C_{3-6} ;
- 35 Het^5 es un heterociclilo seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidino y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, y
- alquilo C_{1-4} sustituido con un cicloalquilo C_{3-6} ;
- 40 o uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

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

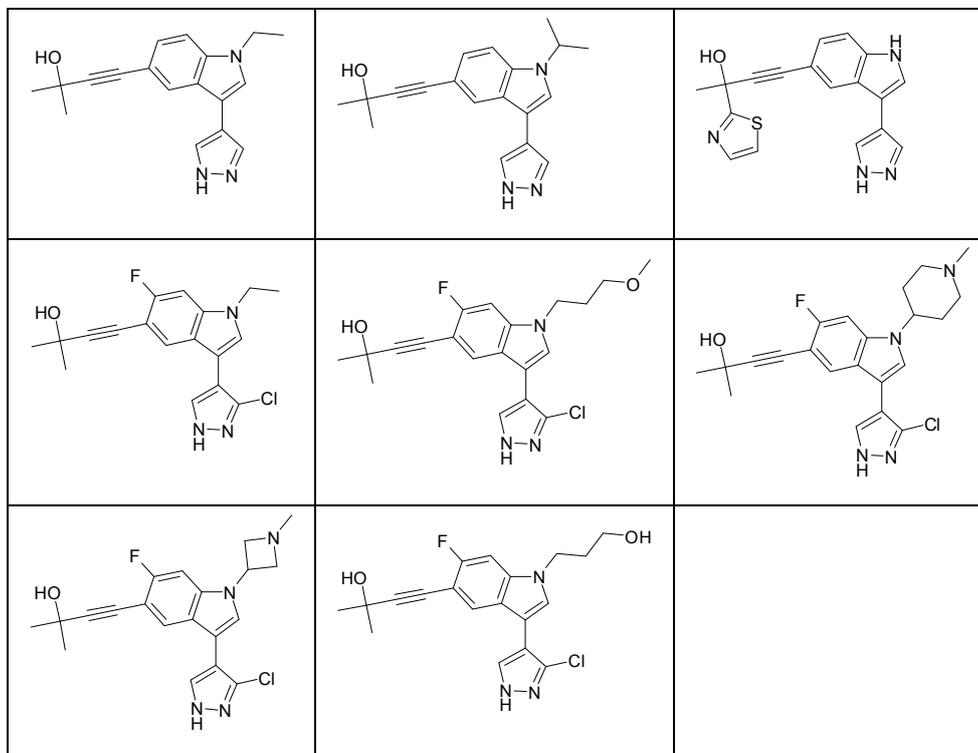
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;
- Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C₁₋₄;
- 5 o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆; en donde
- R³ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 10 R^{4a} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;
- R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;
- R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno;
- R⁶ se selecciona del grupo de hidrógeno;
- 15 R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y -NR^{7a}R^{7b}; donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
- R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; -SO₂-alquilo C₁₋₆; Het⁴; R⁹; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de (i) Ar¹ y (ii) Het⁵; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};
- 20 R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R⁹ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O(alquilo C₁₋₄), y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 25 Ar¹ se selecciona a partir de grupo constituido por fenilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, -Oalquilo C₁₋₄ y -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 30 Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado a partir del grupo constituido por piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 35 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, alquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con un -Oalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- 40 R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹;
- Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tiazolilo, oxadiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₄;
- o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un
- 45 cicloalquilo C₃₋₆;

- R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- R^{4a} es hidrógeno;
- R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;
- 5 R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ es hidrógeno;
- R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y -NR^{7a}R^{7b}; en donde
- R^{7a} y R^{7b} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno;
- 10 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Het⁵; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};
- R^{8f} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
- 15 Het⁵ es un heterociclilo seleccionado a partir del grupo constituido por tetrahidrofurano y oxetanolio.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y Het¹;
- 20 Het¹ es tiazolilo;
- R³ es hidrógeno;
- R^{4a} es hidrógeno;
- R^{4b} se selecciona del grupo de hidrógeno y halógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- 25 R⁶ es hidrógeno;
- R⁷ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y halógeno;
- R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; alquilo C₁₋₆; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes -OR^{8f};
- R^{8f} es alquilo C₁₋₆;
- 30 Het⁴ es un heterociclilo, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidinilo, cada uno de los cuales está sustituido en el átomo de nitrógeno con un alquilo C₁₋₄.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 35 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; y Het¹.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo Het².
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het⁴; R⁹; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het⁵; y alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de fluoro, -NR^{8a}R^{8b} y -OR^{8f},
- 40 en donde R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R³ es hidrógeno; R^{4a} es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁶ es hidrógeno.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁷ se selecciona del grupo de halógeno; alquilo C₁₋₄ y -NH₂

5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre



tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 12. Un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

15 14. Una composición farmacéutica tal y como se reivindica en la reivindicación 11, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.