

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 274**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2017 PCT/US2017/017691**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17139779**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2017 E 17706132 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3414251**

54 Título: **Carboxamidas de tienopirazina como inhibidores de la proteasa específica de la ubiquitina**

30 Prioridad:

**12.02.2016 US 201662294583 P**

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

**27.05.2020**

73 Titular/es:

**FORMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
500 Arsenal St., Suite 100  
Watertown, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**GUERIN, DAVID JOSEPH;  
BAIR, KENNETH W.;  
CARAVELLA, JUSTIN A.;  
IOANNIDIS, STEPHANOS;  
LANCIA, JR., DAVID R.;  
LI, HONGBIN;  
MISCHKE, STEVEN;  
NG, PUI YEE;  
RICHARD, DAVID;  
SCHILLER, SHAWN E.R.;  
SHELEKHIN, TATIANA y  
WANG, ZHONGGUO**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 763 274 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

Carboxamidas de tienopirazina como inhibidores de la proteasa específica de la ubiquitina

5 **Campo de la invención**

10 La presente divulgación está dirigida a moduladores de la proteasa específica de la ubiquitina 28 (USP28) y/o la proteasa específica de la ubiquitina 25 (USP25) útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con las enzimas de USP28 y/o USP25. Específicamente, la divulgación se refiere a compuestos y composiciones que inhiben USP28 y/o USP25, métodos para tratar enfermedades o trastornos asociados con USP28 y/o USP25, y métodos de síntesis de estos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

15 La USP28 y USP25 son isopeptidasas de cisteína de la subfamilia de DUB de USP que contienen tres dominios distintos: un dominio similar a UBA N-terminal; un par de motivos que interactúan con la ubiquitina (UIM) y un dominio USP que se predice que tiene el pliegue conservado de la subfamilia USP (Nijman et al., Cell 2005, 123, 773-786; Komander et al., Mol. Cell Bio.2009, 10, 550-563). La USP28 y USP25 ejercen su función mediante la regulación de la estabilidad de una pléthora de proteínas celulares. La USP28 se ha caracterizado como un factor promotor de tumores y se ha descubierto que estabiliza muchas oncoproteínas. La USP25 se ha caracterizado como un factor promotor de tumores y como un regulador de las respuestas celulares relacionadas con enfermedades autoinmunes, inflamación y enfermedades infecciosas (como virus y bacterias).

25 La amplificación, las deleciones y las mutaciones de USP28 se han identificado en múltiples tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, AML, cáncer de ovario y cáncer colorrectal. ((cbioportal; <http://www.cbioportal.org>; Diefenbacher et al., J. de Clin. Investi. 2014, 124, 3407-3418; Popov et al., Nat. Cell. Biol. 2007, 9, 729-731). Además, la sobreexpresión de USP28 se ha correlacionado con un mal pronóstico en pacientes con glioblastoma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y cánceres de vejiga, lo que sugiere que USP28 desempeña un papel importante en la tumorigénesis de estos tipos de tumores. (Wang et al. Exp. Biol. Med. 2016, 255-264; Zhang et al. J. Cell. Mol. Med. 2015, 19, 799-805; Guo et al., Tumor Bio. 2014, 35, 4017-4022).

35 Una criba de ARNhc a gran escala también ha identificado un papel de USP28 en el control de la estabilidad de la proteína de MYC. (Popov, Nat. Cell. Biol., 765-774). El MYC es un regulador maestro de la transcripción de genes implicados en el crecimiento celular, la proliferación y la apoptosis y es esencial para los tipos de tumores. (Wang et al. Exp. Biol. Med. 2016, 255-264; Zhang et al. J. Cell. Mol. Med. 2015, 19, 799-805; Guo et al., Tumor Bio. 2014, 35, 4017-4022).

40 Una criba de ARNhc a gran escala también ha identificado un papel de USP28 en el control de la estabilidad de la proteína de MYC. (Popov, Nat. Cell. Biol., 765-774). El MYC es un regulador maestro de la transcripción de genes implicados en el crecimiento celular, la proliferación y la apoptosis y es esencial para la iniciación y mantenimiento de los tumores en muchos tipos de tumores. (Meyer et al., Nat. Rev. Cancer 2008, 8, 976-990; Conacci-Sorrell et al., Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4, 1-24; Huang et al., Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013; Roussel et al., Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013; Gabay et al., Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014; Schmitz et al., Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014) Además, el MYC es el oncogén amplificado con mayor frecuencia en el cáncer humano, con alteraciones en muchos tipos de tumores, incluyendo de mama, pulmón y próstata. (Beroukhim et al., Nature 2010, 463, 899-905). Se ha demostrado que la atenuación del gen de USP28 conduce a una disminución de la proteína de MYC y a una inhibición asociada del crecimiento en un panel de líneas celulares de cáncer humano in vitro. (Popov, Nat. Cell Biol., 765-774).

50 También se ha informado que la USP28 se requiere para impartir estabilidad a la proteína de LSD1 (desmetilasa 1 específica de lisina). (Wu et al., Cell Rep. 2013, 5, 224-236). La LSD1 es una histona desmetilasa que forma complejos con muchas proteínas asociadas para controlar la pluripotencia y diferenciación celular. (Metzger et al. Nature 2005, 437, 436-439; Toffolo et al, J. Neurochem. 2014 128, 603-616, 2014; Periz et al., PloS Biology 2015). Se ha demostrado que la atenuación de USP28 en células tumorales lleva a la desestabilización de la proteína LSD1, la supresión de las características similares a las células madre cancerosas (CSC) in vitro y la inhibición del crecimiento tumoral in vivo. (Wu, Cell Rep., 224-236) Los inhibidores de moléculas pequeñas de LSD1 han mostrado actividad antitumoral en modelos de AML y sarcoma de Ewing. (Sankar et al., "La inhibición de LSD1 reversible interfiere con la actividad transcripcional global de EWS/ETS e impide el crecimiento tumoral del sarcoma de Ewing" Clin Cancer Res. 2014 4584-4597; Schenk et al., Nat. Med. 2012, 18, 605-611). Por tanto, la inhibición de USP28 representa un enfoque alternativo para dirigirse a LSD1 en estos tipos de tumores.

65 También se ha demostrado que la inhibición de USP28 reduce los niveles de NICD1 y lleva a la inhibición de la actividad de la vía NOTCH. (Diefenbacher et al.). La señalización NOTCH controla varias decisiones de diferenciación celular e impulsa la tumorigénesis en ciertos tipos de tumores. NOTCH1 es un potente oncogén de células T, con >50% de los casos de leucemia linfoblástica aguda (T-ALL) de células T portando mutaciones

activadoras en NOTCH1. (Weng et al. Science 2004, 306, 269-271). Los niveles de proteína de NOTCH1 aumentados también se han asociado con la progresión de la enfermedad en el cáncer de colon. (Meng et al., Cancer Res. 2009, 69, 573-582). Los reordenamientos de NOTCH 1 llevan a la activación de la vía constitutiva e impulsan la tumorigénesis en muchos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama triple negativo. (Stoeck et al., Cancer Discov. 2014, 4, 1154-1167).

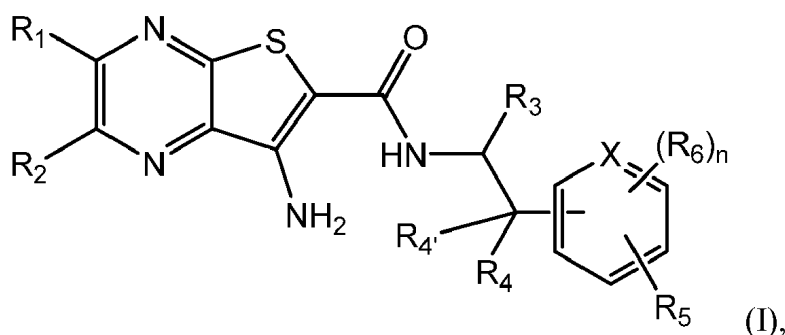
Otros sustratos informados de USP28 incluyen c-Jun, Ciclina E, HIF-1 $\alpha$ , Claspinga, 53BP1 y Mdc1, muchos de los cuales desempeñan un papel importante en la tumorigénesis en humanos. (Diefenbacher et al.; Flügel et al. Blood 2012, 119, 1292-1301; Zhang et al., "A role for the deubiquitinating enzyme USP28 in control of the DNA-damage response" Cell 2006, 126, 529-542) Curiosamente, muchos sustratos de USP28 son reconocidos por FBW7, la subunidad de reconocimiento de sustratos de la ubiquitina ligasa SC3 (FBW7) E3. (Diefenbacher et al.). FBW7 reconoce los sustratos de USP28 de manera dependiente de la fosforilación y los dirige a la ubiquitinación que finalmente lleva a su degradación proteasómica. Los papeles antagonistas de USP28 y FBW7 en sus sustratos de oncoproteína compartidos indican la naturaleza intrincada del control de estabilidad de proteínas y pueden proporcionar oportunidades terapéuticas adicionales para el tratamiento del cáncer.

Se ha demostrado que los ratones con una supresión de la línea germinal de USP28 son viables y fértiles, lo que confirma que no se requiere la actividad de USP28 para el desarrollo normal y la función reproductora. (Knobel et al., Molecular and Cellular Biology 2014, 34, 2062-2074). La eliminación condicional de USP28 en el intestino del ratón condujo a la reducción de oncoproteínas, incluidas c-Myc, NOTCH activa (NICD1) y c-JUN, que se asoció con una disminución de la proliferación celular intestinal y una mayor diferenciación. Más importante aún, la tumorigénesis intestinal inducida por la mutación APC se bloqueó eficazmente con el agotamiento agudo de USP28, lo que sugiere que USP28 podría ser un objetivo atractivo para reducir la carga tumoral y mejorar la supervivencia de los cánceres intestinales. (Diefenbacher et al.).

En resumen, la USP28 y la USP25 desempeñan un papel importante en la promoción de la tumorigénesis en las células y en la modulación de las respuestas inmunes. Su papel principal es la desubiquitinación y estabilización de diversas oncoproteínas y controladores epigenéticos y proteínas inmunomoduladoras, entre otros factores celulares, que son necesarios para las respuestas inmunes y la iniciación y crecimiento tumoral en humanos. Por lo tanto, la inhibición de USP28 con inhibidores de moléculas pequeñas tiene el potencial de ser un tratamiento para cánceres, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas y otros trastornos. Por esta razón, sigue habiendo una necesidad considerable de nuevos y potentes inhibidores de moléculas pequeñas de USP28 y/o USP25.

### Sumario de la divulgación

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

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

R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CN, o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;

o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos forman un cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>12</sub>;

R<sub>3</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- R<sub>4</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 5 R<sub>4</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)OH, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>13</sub>;
- 10 cada R<sub>6</sub> es independientemente en cada aparición H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -OH, -CN, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -OH, y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>14</sub>; o
- 15 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo arilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; o
- 20 dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>); o dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo; dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo arilo; o dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo;
- 25 R<sub>7</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- cada R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 30 cada R<sub>12</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, o -OH;
- 35 cada R<sub>13</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, y heterocicloalquilo; o
- 40 dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono pueden formar -C(=O) cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espirocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espiroheterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub>; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub>; o dos R<sub>13</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo con puente opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo;
- 50 cada R<sub>14</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -C(O)-heterocicloalquilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -OH;
- 55 cada R<sub>15</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -OH, -CN, -C(O)OH, o C(O)O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 60 cada R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>2</sub> arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- cada R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 65 cada R<sub>20</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o halógeno; o

dos R<sub>20</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono forman -C=(O); y

n es 0, 1, 2 o 3.

5

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de USP28 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP25. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de USP28 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28 y USP25. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la inhibición de USP28 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a un método de inhibición de USP28. El método implica administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a un método de inhibición de USP25. El método implica administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a un método de inhibición de USP28 y USP25. El método implica administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar la inflamación. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad autoinmune. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una infección viral. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una infección bacteriana. El método comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o surfactante.

65

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la inhibición de USP28.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición de USP28.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición de USP25.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición de USP28 y USP25.

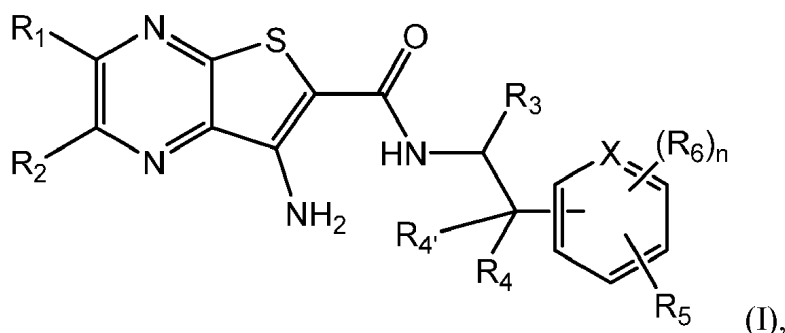
La presente divulgación proporciona además métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP28 y/o USP25, incluyendo cáncer, inflamación, una enfermedad autoinmune, una infección viral y una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que padece por lo menos uno de dichas enfermedades o trastornos, un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona inhibidores de USP28 y/o USP25 que son agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, inflamación, enfermedades autoinmunes, infecciones virales e infecciones bacterianas. Finalmente, la presente divulgación proporciona a la comunidad médica una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con las enzimas de USP28 y/o USP25.

### **Descripción detallada de la divulgación**

La presente divulgación se refiere a compuestos y composiciones que son capaces de inhibir la actividad USP28 y/o USP25. La divulgación presenta métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno en el que USP28 y/o USP25 desempeñan un papel administrando a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos de la presente divulgación pueden usarse en el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos dependientes de USP28 y/o USP25 inhibiendo la actividad de las enzimas de USP28 y/o USP25. La inhibición de USP28 y/o USP25 proporciona un enfoque novedoso para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades que incluyen, pero no están limitadas al, cáncer.

En un primer aspecto de la divulgación, se describen los compuestos de Fórmula (I):



y sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, X y n son como se describen en la presente anteriormente.

Los detalles de la divulgación se exponen en la descripción acompañante siguiente. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la puesta en práctica o prueba de la presente divulgación, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

### **Definiciones**

Los artículos "un" y "uno" se usan en esta divulgación para referirse a uno o más de uno (por ejemplo, por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

5

El término "y/o" se usa en esta divulgación para significar "y" o "o" a menos que se indique lo contrario.

Se entiende que el término "opcionalmente sustituido" significa que una fracción química dado (por ejemplo, un grupo alquilo) puede (pero no se requiere) estar unido a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (por ejemplo, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes de hidrógeno. Por ejemplo, puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena, estar unido a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito en la presente. Por tanto, el término "opcionalmente sustituido" significa que una fracción química dada tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no necesariamente tiene ningún grupo funcional adicional. Los sustituyentes adecuados usados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, sin limitación, halógeno, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CN, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OC(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -NHC(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NHalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)NHalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y S(O)N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. "Opcionalmente sustituido" como se usa en la presente también se refiere a sustituido o no sustituido cuyo significado se describe a continuación.

Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que el grupo o fracción especificado lleva uno o más sustituyentes adecuados en donde los sustituyentes pueden conectarse al grupo o fracción especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o fusionándose con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

Como se usa en la presente, el término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes.

A menos que se defina específicamente lo contrario, el término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 3 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contiene dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un solo punto (por ejemplo, bifenilo) o fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -H, -halógeno, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)NHalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y -S(O)N(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo definidos en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillo ejemplares de estos grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenileno, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftaleno y tetrahidrobenzoanileno.

A menos que se defina específicamente lo contrario, "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 24 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, los átomos del anillo restantes siendo C. Heteroarilo como se define en la presente también significa un grupo heteroaromático bicíclico en el que el heteroátomo se selecciona de N, O y S. El radical aromático está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofeno-2-ilo, quinolilo, benzopirano, isotiazol, tiazol, tiadiazol, indazol, benzimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzofuranil, benzofuran, cromanil, tiocromanil, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanil, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidro pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1λ2-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzoisoxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo [1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, y derivados de los mismos.

65

Además, cuando contiene dos anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillo ejemplares de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H--isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo, y dihidrobenzoxanilo.

Halógeno o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Alquilo se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, e isohexilo.

"Alcoxi" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono que contiene un "O" terminal en la cadena, por ejemplo, -O(alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi o pentoxi.

El término "alquilenilo" o "alquilenilo" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente puede ser un alquilenilo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. Como se define en la presente, alquilenilo también puede ser un alquilenilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>. Un alquilenilo puede ser, además, un alquilenilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

"Cicloalquilo" o "carbociclilo" significa anillos de carbono saturados monocíclicos o policíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[2.2.2]octenilo y derivados de los mismos. Un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede fusionarse (por ejemplo, decalina) o puentearse (por ejemplo, norbornano).

Anillos monocíclicos o policíclicos "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" que contienen carbono y heteroátomos tomados de oxígeno, nitrógeno o azufre y en los que no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono o heteroátomos del anillo. La estructura del anillo heterocicloalquilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. Ejemplos de anillos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, piperidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo y homotropinilo.

El término "hidroxialquilo" significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen HO-CH<sub>2</sub>-, HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y CH<sub>3</sub>-CH(OH)-.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

El término "haloalcoxi" como se usa en la presente se refiere a un grupo alcoxi, como se define en la presente, que está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, triclorometoxi, etc.

El término "ciano", como se usa en la presente, significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno mediante un enlace triple, por ejemplo, C≡N.

"Espirocicloalquilo" o "espirociclilo" significa sistemas de anillos bicíclicos carbogénicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo. El anillo puede ser diferente en tamaño y naturaleza, o idéntico en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano. Uno o ambos anillos en un espirociclo pueden fusionarse a otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Uno o más de los átomos de carbono en el espirociclo pueden estar sustituidos con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, S o P). Un espirocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) es un espirociclo que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono. Uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo.

El término "espiroheterocicloalquilo" o "espiroheterociclilo" se entiende que significa un espirociclo en el que por lo menos uno de los anillos es un heterociclo (por ejemplo, por lo menos uno de los anillos es furanilo, morfolinilo o piperadinilo).



El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y solvente. Tales solventes para el propósito de la divulgación pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en los que el agua es la molécula solvente son referidos típicamente hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales.

La divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, como acetato, amonato (4,4-diaminostilbena-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavuliate, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, fiunarate, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metano-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y sales de valerato.

Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un humano, ratón, rata, conejillo de indias, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, como un mono, chimpancé, babuino o rhesus

Una "cantidad eficaz" cuando se usa en relación con un compuesto es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe en la presente.

El término "portador", como se usa en esta divulgación, abarca portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

El término "tratar" con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar por lo menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento incluye curar, mejorar o por lo menos aliviar parcialmente el trastorno.

El término "trastorno" se usa en esta divulgación para que signifique, y se usa indistintamente con los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique lo contrario.

El término "administrar", "administrando" o "administración" como se usa en esta divulgación se refiere a administrar directamente un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o una composición a un sujeto, o administrar un derivado o análogo de profármaco del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

El término "profármaco", como se usa en esta divulgación, significa un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto divulgado.

El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal), cáncer cervical (por ejemplo: carcinoma de células escamosas), cáncer colorrectal (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer de esófago (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma, meduloblastoma, cáncer de colon, coriocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico (por ejemplo., anemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma de células del manto, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma bronquioloalveolar, mesotelioma, carcinoma mucoepidermoide, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), linfoma, cáncer neurológico (por ejemplo, glioblastoma, neuroblastoma, neuroglioma), ovario (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma ductal), cáncer de próstata (por ejemplo,

adenocarcinoma), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma renal de células claras), sarcoma (por ejemplo., condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, sarcoma multipotencial, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células escamosas), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma medular) y cáncer uterino.

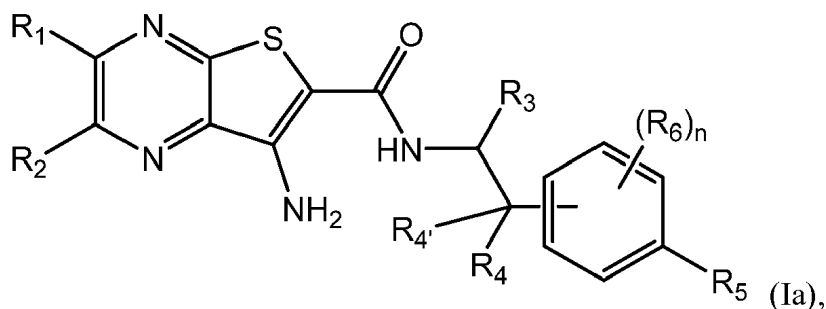
Como se usa en la presente, los términos "enfermedad autoinmune" o "trastorno autoinmune" se refieren a una afección que está mediada por el sistema inmune debido a un ataque en los tejidos de uno mismo, como cuando los propios anticuerpos de un sujeto reaccionan con el tejido del huésped, pero también pueden involucrar respuesta inmune a un microorganismo. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y poliartitis, esclerodermia local y sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, lupus cutáneo eritematoso incluyendo lupus eritematoso de sabañones, nefritis lúpica, lupus discoide, lupus eritematoso cutáneo subagudo, dermatomiositis, polimiositis, mixedema idiopático. Enfermedad de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Grave, miastenia grave, síndrome de Sjogren, panarteritis nodular, enteropatía autoinmune, uveítis, ooforitis autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune crónica, colitis, diabetes, psoriasis, pénfigo vulgar, glomerulonefritis proliferativa, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome linfoproliferativo autoinmune, artritis crónica, rinosinusitis inflamatoria crónica, colitis, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, esófago de Barrett, gastritis inflamatoria, nefritis autoinmune, vasculitis autoinmune, hepatitis autoinmune, carditis autoinmune, encefalitis autoinmune y enfermedad hematológica mediada por autoinmunidad.

La presente divulgación se refiere a compuestos o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, capaces de inhibir USP28 y/o USP25, que son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de una enzima de USP28 y/o USP25. La divulgación se refiere además a compuestos, o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para inhibir USP28 y/o USP25.

En cualquiera de las realizaciones de la invención, el cáncer puede ser cualquier cáncer en cualquier órgano, por ejemplo, un cáncer se selecciona del grupo que consiste de glioma, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de células no pequeñas, carcinoma gástrico, carcinoma de colon, carcinoma estromal gastrointestinal, carcinoma pancreático, carcinoma de los conductos biliares, carcinoma del SNC, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma renal, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma y melanoma, y combinaciones de los mismos.

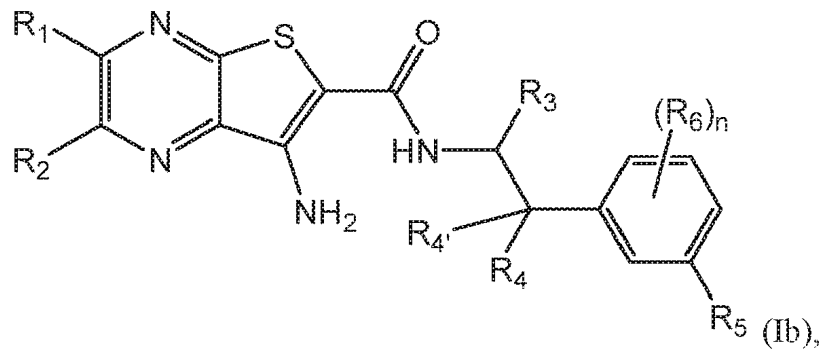
La presente invención se refiere a compuestos o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, capaces de inhibir USP28 y/o USP25, que son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de una de enzima USP28 y/o USP25. La invención se refiere además a compuestos, o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para inhibir USP28 y/o USP25.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ia):



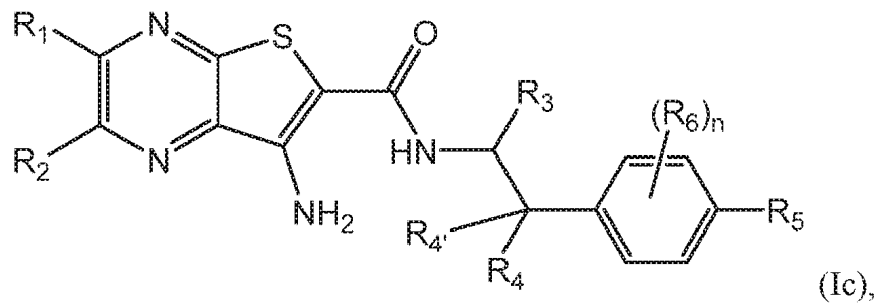
y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ib):



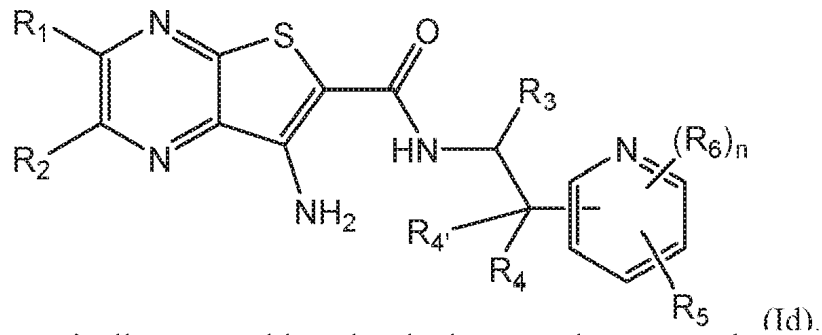
15 y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ic):



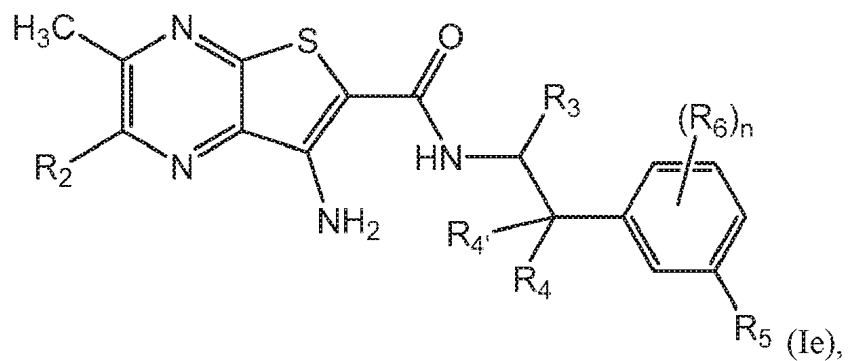
30 y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Id):



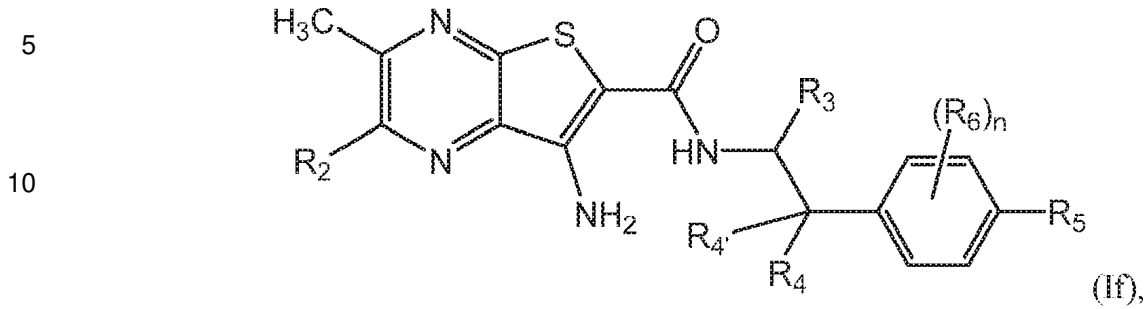
y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ie):



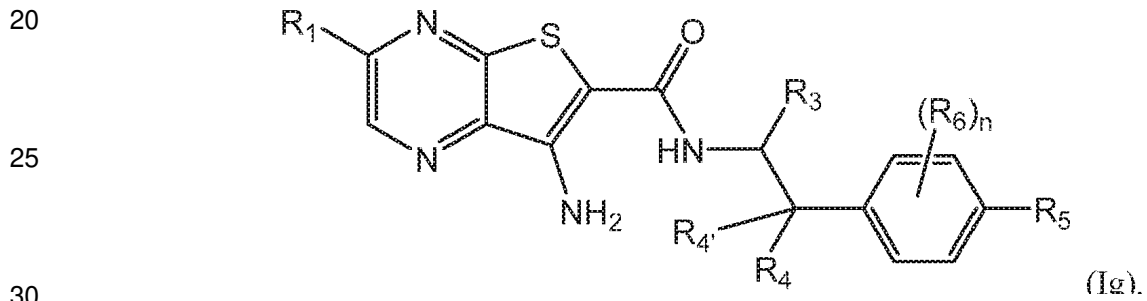
65 y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (If):



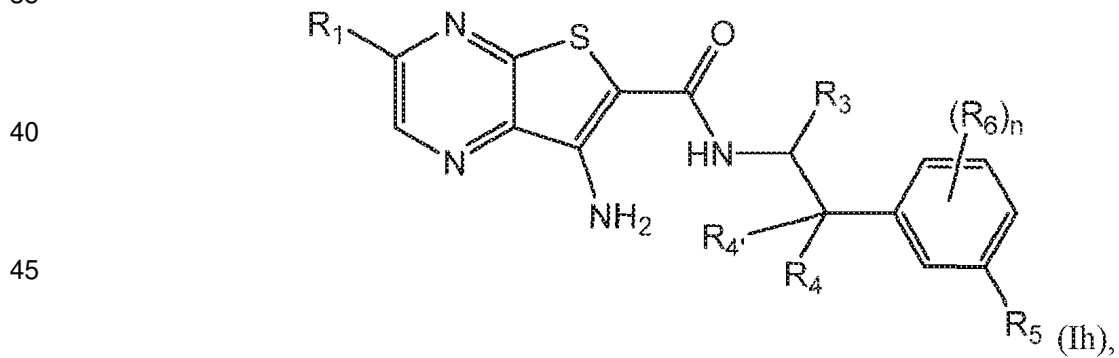
y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ig):



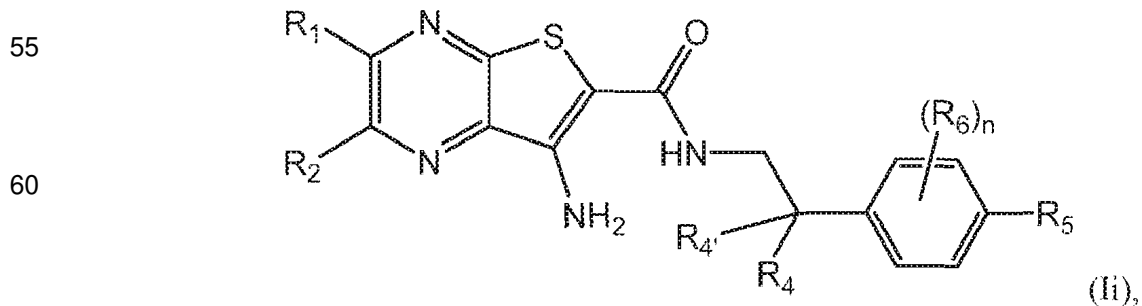
y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ih):



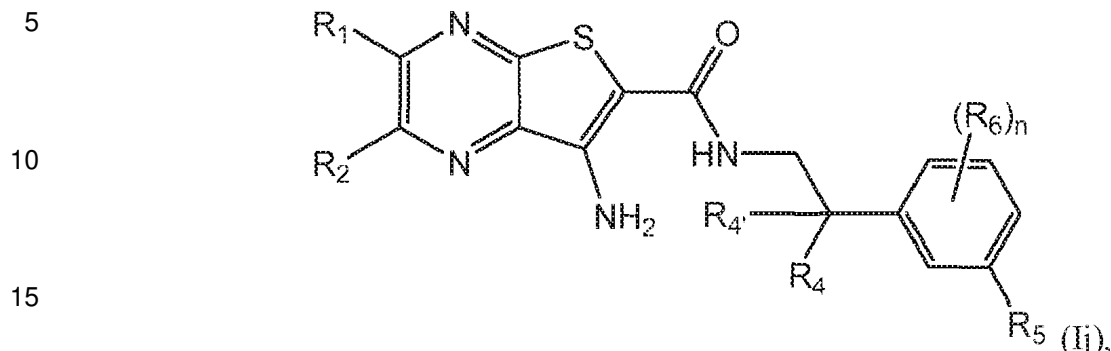
50 y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ii):



y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ij):



y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, X es CR<sub>6</sub>. En otra realización, X es N.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>. En otra realización, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>. En otra realización más, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CN o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>. En otra más realización, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>. En otra realización más, R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CN o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>. En otra realización más, R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>. En otra realización más, R<sub>1</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización más, R<sub>1</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. En otra realización, R<sub>1</sub> es H, metilo, o etilo. En otra realización más, R<sub>1</sub> es metilo o etilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>. En otra realización, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>. En otra realización más, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>. En otra realización, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>. En otra realización más, R<sub>2</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>. En otra realización, R<sub>2</sub> es H o halógeno. En otra realización, R<sub>2</sub> es H.

En otra realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos forman un cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>12</sub>. En otra realización más, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos forman un cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>12</sub>.

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, por lo menos uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no es H.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; y R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>3</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización más, R<sub>3</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. En otra realización más, R<sub>3</sub> es H o metilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>4</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>4</sub> es H, halógeno, o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización más, R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización más, R<sub>4</sub> es H. En otra realización, R<sub>4</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. En otra realización más, R<sub>4</sub> es H, F, Cl, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. En otra realización, R<sub>4</sub> es H, F o metilo. En otra realización más, R<sub>4</sub> es H o metilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>4</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>4</sub> es H, halógeno, o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización más, R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización más, R<sub>4</sub> es H. En otra realización, R<sub>4</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. En otra realización más, R<sub>4</sub> es H, flúor, cloro, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. En otra realización, R<sub>4</sub> es H, F o metilo. En otra realización más, R<sub>4</sub> es H o metilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)OH, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R<sub>13</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)OH, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R<sub>13</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R<sub>13</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R<sub>13</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> es -O-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>13</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>6</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OH, -CN, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -OH, y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R<sub>14</sub>. En otra realización, R<sub>6</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OH, -CN, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo o heteroarilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -OH, y en donde el cicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R<sub>14</sub>.

En otra realización, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>15</sub>. En otra realización más, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>15</sub>. En otra realización, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>15</sub>. En otra realización más, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R<sub>15</sub>.

En otra realización, dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). En otra realización más, dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo. En otra realización, dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo arilo. En otra realización más, dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>7</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>7</sub> es H. En otra realización más, R<sub>7</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>7</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo. En otra realización, R<sub>7</sub> es H, metilo, o etilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>8</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -C(O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>8</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -C(O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otra realización más, R<sub>8</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>9</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>9</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otra realización más, R<sub>9</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, o C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>10</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>10</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otra realización más, R<sub>10</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>10</sub> es H.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>11</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>11</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otra realización más, R<sub>11</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, o C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>11</sub> es H.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, o -OH. En otra realización, R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, o -OH. En otra realización más, R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, o -OH. En otra realización, R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -OH. En otra realización más, R<sub>12</sub> es -OH.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>13</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -

OH o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH y heterocicloalquilo. En otra realización, R<sub>13</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH y heterocicloalquilo. En otra realización más, R<sub>13</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH y heterocicloalquilo. En otra realización, R<sub>13</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH y heterocicloalquilo. En otra realización más, R<sub>13</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH y heterocicloalquilo.

En otra realización, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono pueden formar -C(=O) cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo. En otra realización más, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espirocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) -heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo. En otra realización, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espiroheterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo. En otra realización, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>20</sub>. En otra realización, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>20</sub>. En otra realización, dos R<sub>13</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo puenteado opcionalmente sustituido con de uno a tres R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo.

En otra realización, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono pueden formar -C(=O) cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo. En otra realización más, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espirocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo. En otra realización, dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espiroheterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo. En otra realización, dos R<sub>13</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo puenteado opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>14</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -C(O)-heterocicloalquilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -OH. En otra realización, R<sub>14</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, heterocicloalquilo, o -C(O)-heterocicloalquilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -OH.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>15</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OH, -CN, -C(O)OH, o -C(O)O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sub>15</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OH, -CN, C(O) OH, o -C(O)O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización más, R<sub>15</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OH, -CN, C(O)OH o -C(O)O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sub>15</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, C(O)OH, o -C(O)O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sub>15</sub> es C(O)OH, o -C(O)O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>16</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CF<sub>12</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sub>16</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización más, R<sub>6</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sub>16</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>17</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización, R<sub>17</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otra realización más, R<sub>17</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otra realización, R<sub>17</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>18</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>18</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>19</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>19</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>20</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o halógeno. En otra realización, R<sub>20</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), o halógeno. En otra realización más, R<sub>20</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o halógeno. En otra realización, R<sub>20</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En otra realización, R<sub>20</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otra realización, R<sub>20</sub> es metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

En otra realización, dos R<sub>20</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono forman -C=(O)

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, n es 0, 1 o 2. En otra realización, n es 0 o 1. En otra realización más, n es 1, 2 o 3. En otra realización, n es 1 o 2. En otra realización, n es 2 o 3. En otra realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2. En otra realización, n es 3.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)OH, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo, -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>13</sub>; y

cada R<sub>13</sub> es independientemente en cada caso alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH y heterocicloalquilo; o

dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono pueden formar -C=(O) cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espirocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espiroheterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub>; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub>; o dos R<sub>13</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo puenteado opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, X es CH.

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, R<sub>3</sub> es H o CH<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, R<sub>3</sub> es H o CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es H o CH<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub>' es H, flúor o CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>12</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>2</sub> es H.

En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, solo uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es H.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>i</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CN, o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CN, o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y R<sub>2</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>.

En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es H y el otro es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).





alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

5 En otra realización, X es N, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>13</sub>.

10 En otra realización, X es N, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)OH.

15 En otra realización, X es N, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>13</sub>.

20 En otra realización, X es N, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>5</sub> es -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>13</sub>.

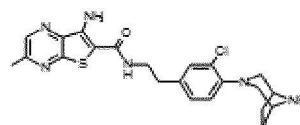
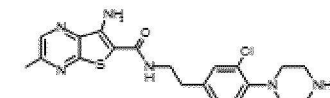
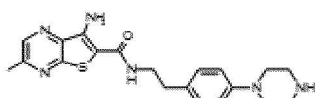
25 En otra realización, X es N, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>13</sub>.

30 En otra realización, X es N, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>.

35 En otra realización, X es N, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub>' es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>.

Los compuestos ilustrativos no limitativos de la divulgación incluyen:

45



50

I-1. 7-amino-3-metil-N(4-piperazin-1-il)fenetil)tieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

I-2. 7-amino-N-(3-cloro-4-piperazin-1-il)fenetil)t-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

I-3. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-clorofenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

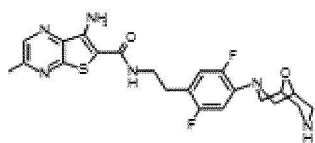
55

60

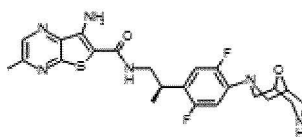
65

ES 2 763 274 T3

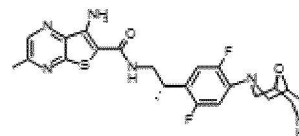
5			
10	I-4. 7-amino-N-(2,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenilettil)-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-5. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]actan-3-il)fenilettil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-6. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenilettil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida
15			
20	I-7. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,5-difluorofenilettil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-9. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-cianofenilettil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-10. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-fluorofenilettil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida
25			
30	I-11. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,6-difluorofenilettil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-12. N-(2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-13. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida
35			
40	I-14. N-((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-15. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-16. N-((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida
45			
50	I-17. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-18. N-((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-cianofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-19. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-cianofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida
55			
60	I-17. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-18. N-((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-cianofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida	I-19. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-cianofenil)propil)-7-amino-3-metilieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida
65			



I-20. N-(4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nona-3-il)-2,5-difluorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2.3-b]pirazina-6-carboxamida

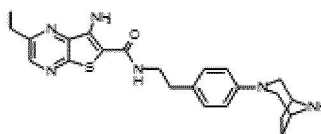


I-21. N-((2R)-2-(4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2.3-b]pirazina-6-carboxamida



I-22. N-((2S)-2-(4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nona-3-il)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2.3-b]pirazina-6-carboxamida

y



I-23. N-(4-(3-8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenetil)-7-amino-2-etiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

En otra realización de la divulgación, los compuestos de Fórmula (I) son enantiómeros. En algunas realizaciones, los compuestos son el enantiómero (*S*). En otras realizaciones, los compuestos son el enantiómero (*R*). En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser enantiómeros (+) o (-).

Debe entenderse que todas las formas isoméricas están incluidas dentro de la presente divulgación, incluidas mezclas de las mismas. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o *trans*. También se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

Los compuestos de la divulgación y las sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). En la presente se contemplan todas estas formas tautoméricas como parte de la presente divulgación.

Los compuestos de la divulgación pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la divulgación, así como las mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente divulgación. Además, la presente divulgación abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la divulgación incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas *cis*- como las *trans*-, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la divulgación. Cada compuesto divulgado en la presente incluye todos los enantiómeros que se ajustan a la estructura general del compuesto. Los compuestos pueden estar en forma racémica o enantioméricamente pura, o cualquier otra forma en términos de estereoquímica.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la divulgación pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta divulgación. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de la divulgación puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la divulgación. Además, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la divulgación.

Dentro del alcance de esta divulgación se contemplan todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos e isómeros ópticos) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y

profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotoméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas dentro del alcance de esta divulgación, al igual que los isómeros posicionales (como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas cis- como las trans-, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la divulgación. Además, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la divulgación. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la divulgación pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente divulgación pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones de IUPAC1974. Se pretende que el uso de los términos "sal", "solvato", "éster" y "profármaco" se aplique igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta divulgación. Se entiende que la referencia a un compuesto de la Fórmula en la presente incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario.

La presente divulgación se refiere a compuestos que son moduladores de USP28 y/o USP25. En una realización, los compuestos de la presente divulgación son inhibidores de USP28 y/o USP25.

La divulgación está dirigida a compuestos como se describe en la presente y sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se describe en la presente, o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### **Método de sintetizar los compuestos**

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse mediante una variedad de métodos, incluyendo la química estándar. Las rutas sintéticas adecuadas se representan en los Esquemas dados a continuación.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica, como se expone en parte en los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T.W. Greene y P.G.M Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999) Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de Fórmula (I).

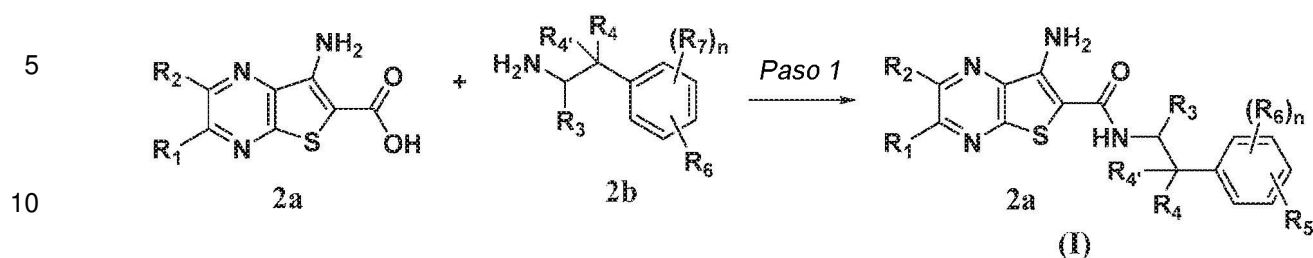
Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). Por consiguiente, la presente divulgación incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero o diastereómero individual, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier producto intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede verse afectada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, " Stereochemistry of Organic Compounds" de E.L. Eliel, S.H. Wilen y L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizarse usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

#### **Preparación de compuestos.**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no están limitados a, los métodos descritos a continuación. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse siguiendo los pasos resumidos en el Esquema General 1 que comprenden el ensamblaje de los productos intermedios **2a** y **2b**. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se elaboran mediante procedimientos conocidos en la bibliografía citada o como se ilustra.

## Esquema General 1



15 en donde R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n se definen como en la Fórmula (I).

20 La manera general de preparar los compuestos objetivo de Fórmula (I) usando los productos intermedios 2a y 2b, se ha resumido anteriormente en el Esquema General 1. El acoplamiento del ácido carboxílico 2a con la amina 2b bajo condiciones estándar de formación de amida usando un agente de acoplamiento, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida con 1-hidroxibenzotriazol (EDCI/HORt), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), 0-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU) o hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) y una base, por ejemplo, trietilamina (TEA), N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP), en un solvente (por ejemplo, DCM o DMF, etc.) proporciona el producto deseado de Fórmula (I).

25 Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros enantioméricos o diastereoméricos. Los compuestos enantioméricamente puros de Fórmula (I) pueden prepararse usando bloques de construcción quirales enantioméricamente puros. Alternativamente, las mezclas racémicas de los compuestos finales o una mezcla racémica de un producto intermedio avanzado pueden someterse a purificación quiral como se describe a continuación en la presente para suministrar los productos intermedios o compuestos finales enantioméricamente puros deseados. En los casos en los que un producto intermedio avanzado se purifica en sus enantiómeros individuales, cada enantiómero individual puede transportarse por separado para administrar los compuestos enantioméricamente puros finales de Fórmula (I).

35 Debe entenderse que en la descripción y fórmula mostradas anteriormente, los varios grupos R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, n, y otras variables son como se han definido anteriormente, excepto donde se indique lo contrario. Además, para propósitos sintéticos, los compuestos del Esquema General 1 son meramente representativos con radicales elegidos para ilustrar la metodología sintética general de los compuestos de Fórmula (I) como se define en la presente.

#### 40 Métodos de uso de los compuestos divulgados

45 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP28. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP28 una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer.

50 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP28 una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer.

En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método de inhibición de USP28. El método implica administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

55 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP25. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP25 una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

65 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28. El método comprende administrar a un paciente

que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP25 una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método de inhibición de USP25. El método implica administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP25. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP28 y USP25 una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP28 y USP25 una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a un método de inhibición de USP28 y USP25. El método implica administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la inhibición de USP28, el método comprendiendo administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la inhibición de USP25, el método comprendiendo administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la inhibición de USP28 y USP25, el método comprendiendo administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de compuesto de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para el cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar la inflamación. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para el cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad autoinmune. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para el cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad infecciosa. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para el cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En otra realización, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

10 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una infección viral. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para el cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una infección bacteriana. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para el cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28. En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP25. En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28 y USP25. En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar el cáncer.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar la inflamación.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad autoinmune.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad infecciosa.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una infección viral.

60 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una infección bacteriana.

65 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28. En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer.



Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP25. En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de USP28 y USP25. En una realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otra realización, la enfermedad o trastorno es inflamación. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad infecciosa. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección viral. En otra realización, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar el cáncer.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar la inflamación.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar un trastorno autoinmune.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad infecciosa. En una realización, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En otra realización, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una infección viral.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una infección bacteriana.

En otras realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un inhibidor de USP28 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con cáncer.

En otras realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un inhibidor de USP28 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con la inflamación.

En otras realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un inhibidor de USP28 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con una enfermedad autoinmune.

En otras realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un inhibidor de USP28 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con una enfermedad infecciosa. En una realización, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En otra realización, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

En otras realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un inhibidor de USP28 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con una infección viral.

En otras realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un inhibidor de USP28 para la

preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con una infección bacteriana.

5 La presente divulgación también se refiere al uso de un inhibidor de USP28 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o afección mediada por USP28, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

10 La presente divulgación también se refiere al uso de un inhibidor de USP25 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o afección mediada por USP25, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

15 La presente divulgación también se refiere al uso de un inhibidor de USP28 y USP25 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o afección mediada por USP28 y USP25, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

20 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o afección mediada por USP28, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o afección mediada por USP25, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

25 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o afección mediada por USP28 y USP25, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

30 En algunas realizaciones de los métodos descritos en la presente, el cáncer se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal), cáncer de cuello uterino (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), cáncer colorrectal (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer de colon, cáncer de esófago (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico (por ejemplo, anemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma de células del manto, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma bronquioloalveolar, mesotelioma, carcinoma mucoepidermoide, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), linfoma, cáncer neurológico (por ejemplo, glioblastoma, neuroblastoma, neuroglioma), cáncer de ovario (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer de páncreas (por ejemplo, carcinoma ductal), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de cáncer renal de células claras), sarcoma (por ejemplo, condrosarcoma, sarcoma de Ewings, fibrosarcoma, sarcoma multipotencial, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células escamosas), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma medular) y cáncer uterino. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer que es sensible a la inhibición de USP28. En otras realizaciones, el cáncer es un cáncer que es sensible a la inhibición de USP25. En otras realizaciones, el cáncer es un cáncer que es sensible a la inhibición de USP28 y USP25.

50 En cualquiera de las realizaciones de la divulgación, el cáncer puede ser cualquier cáncer en cualquier órgano, por ejemplo, un cáncer se selecciona del grupo que consiste de glioma, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de células no pequeñas, carcinoma gástrico, carcinoma de colon, carcinoma del estroma gastrointestinal, carcinoma pancreático, carcinoma de los conductos biliares, carcinoma del SNC, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma renal, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, y melanoma, y combinaciones de los mismos.

60 En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, gástrico, pancreático, colorrectal, glioblastoma, neuroblastoma, pulmón de células pequeñas, pulmón de células no pequeñas y carcinoma de células escamosas.

65 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable usado para el tratamiento de cánceres que incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal), cáncer cervical (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), cáncer colorrectal (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer de esófago (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), cáncer gástrico

(por ejemplo, adenocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico (por ejemplo, anemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, leucemia mieloide crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma de células del manto, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda de células T), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma bronquioloalveolar, mesotelioma, carcinoma mucoepidermoide, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), linfoma, cáncer neurológico (por ejemplo, glioblastoma, neuroblastoma, neuroglioma), cáncer de ovario (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer de páncreas (por ejemplo, carcinoma ductal), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de cáncer renal de células claras), sarcoma (por ejemplo., condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, sarcoma multipotencial, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial), cáncer de piel (por ejemplo, melanoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células escamosas), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma medular) y cáncer uterino. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma de células escamosas.

En algunas realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento en base a la amplificación génica y/o la expresión tumoral elevada de USP28, MYC, LSD1, NICD1 y/o la expresión reducida de FBXW7 con respecto a la expresión compatible con el tejido.

En algunas realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento en base a la amplificación génica y/o la expresión tumoral elevada de USP28, USP25, MYC, LSD1, NICD1 y/o la expresión reducida de FBXW7 con respecto a la expresión compatible con el tejido.

En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable induce un cambio en el ciclo celular, la viabilidad celular, la apoptosis celular o la diferenciación.

Por ejemplo, el cambio en el ciclo celular o la viabilidad o diferenciación celular puede estar indicado por niveles tumorales disminuidos de MYC, LSD1, NICD1, PIM1, CDK1, POLA2, HEY1 y/o CCND1, y/o niveles aumentados de CD86, p21, LGALS4 y/o DLL1.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable usado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes que incluyen, pero no están limitadas a, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y poliartritis, esclerodermia local y sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, lupus eritematoso cutáneo incluyendo lupus eritematoso de sabañones, nefritis lúpica, lupus discoide, lupus eritematoso cutáneo subagudo, dermatomiositis, polimiositis, mixedema idiopático, enfermedad de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Grave, miastenia gravis, síndrome de Sjogren, panarteritis nodular, enteropatía autoinmune, uveítis, ooforitis autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune crónica, colitis, diabetes, psoriasis, pénfigo vulgar, glomerulonefritis proliferativa, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome linfoproliferativo autoinmune, artritis crónica, rinosinusitis inflamatoria crónica, colitis, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, esófago de Barrett, gastritis inflamatoria, nefritis autoinmune, vasculitis autoinmune, hepatitis autoinmune, carditis autoinmune, encefalitis autoinmune y enfermedad hematológica mediada por autoinmunidad.

En cualquiera de las realizaciones de la divulgación, la enfermedad autoinmune puede ser, por ejemplo, una enfermedad autoinmune seleccionada de esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y poliartritis, esclerodermia local y sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, lupus eritematoso cutáneo, incluyendo el lupus eritematoso de sabañones, nefritis lúpica, lupus discoide, lupus eritematoso cutáneo subagudo, dermatomiositis, polimiositis, miopatía idiopática, enfermedad de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Grave, miastenia grave, síndrome de Sjogren, panarteritis nodular, enteropatía autoinmune, uveítis, ooforitis autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune crónica, colitis, diabetes, psoriasis, pénfigo vulgar, glomerulonefritis proliferativa, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome linfoproliferativo autoinmune, artritis crónica, rinosinusitis inflamatoria crónica, colitis, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, esófago de Barrett, gastritis inflamatoria, nefritis autoinmune, vasculitis autoinmune, hepatitis autoinmune, carditis autoinmune, encefalitis autoinmune y enfermedad hematológica mediada por autoinmunidad.

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o surfactante.

En una realización, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la

modulación de USP28 incluyendo el cáncer que comprende administrar a un paciente que padece por lo menos una de dichas enfermedades o trastorno un compuesto de Fórmula (I).

5 En otra realización, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP25 incluyendo cáncer, inflamación, una enfermedad autoinmune, una infección viral y una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que padece por lo menos una de dichas enfermedades o trastorno un compuesto de Fórmula (I).

10 En otra realización, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP28 y USP25 incluyendo cáncer, inflamación, una enfermedad autoinmune, una infección viral y una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que padece por lo menos una de dichas enfermedades o desordenar un compuesto de Fórmula (I).

15 Un uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben la USP28 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen cáncer.

Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben la USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen cáncer.

20 Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben USP28 y USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen cáncer.

Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben la USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen inflamación.

25 Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben USP28 y USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen inflamación.

30 Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben la USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una enfermedad autoinmune.

Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben USP28 y USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una enfermedad autoinmune.

35 Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben la USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una enfermedad infecciosa.

Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben USP28 y USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una enfermedad infecciosa.

40 Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben la USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una infección viral.

Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben USP28 y USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una infección viral.

45 Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben la USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una infección bacteriana.

Otro uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente divulgación que inhiben USP28 y USP25 es proporcionar tratamiento a pacientes o sujetos que padecen una infección bacteriana.

50 Los compuestos divulgados de la divulgación pueden administrarse en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir el desarrollo del mismo en los sujetos.

55 La administración de los compuestos divulgados puede lograrse mediante cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

60 Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones divulgadas pueden estar en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos y suspensiones, algunas veces en dosis unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. De igual manera, también pueden administrarse de forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, y todas usan formas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

65

Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un Compuesto de la Divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable, como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos como el aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un disgregante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algiico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, aromatizante y edulcorante; f) un agente emulsionante o dispersante, como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto como ls ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, PEG400, PEG200.

Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden prepararse, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto divulgado se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol., y etanol, para formar de este modo una solución o suspensión isotónica inyectable. Para solubilizar los compuestos divulgados pueden usarse proteínas como albúmina, partículas de quilomicron o proteínas séricas.

Los compuestos divulgados también pueden formularse como un supositorio que puede prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles como propilenglicol, como el portador.

Los compuestos divulgados también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.262.564.

Los compuestos divulgados también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilapanamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos divulgados pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipático de hidrogeles. En una realización los compuestos divulgados no están unidos covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico, o un poliacrilato.

La administración inyectable parental se usa generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables pueden prepararse de formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en un líquido antes de la inyección.

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o surfactante.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% del compuesto divulgado en peso o volumen.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto divulgado se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección a ser tratada; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto particular divulgado empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las cantidades de dosificación eficaces de los compuestos divulgados, cuando se usan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto divulgado como sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para uso in vivo o in vitro pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto divulgado, o, en un intervalo de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una realización, las composiciones están en forma de un comprimido que puede puntuarse.

### Ejemplos

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben interpretarse como limitativos de esta divulgación en alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en la presente. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que no se pretende ninguna limitación al alcance de la divulgación por los mismos. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

### Métodos analíticos, materiales e instrumentación

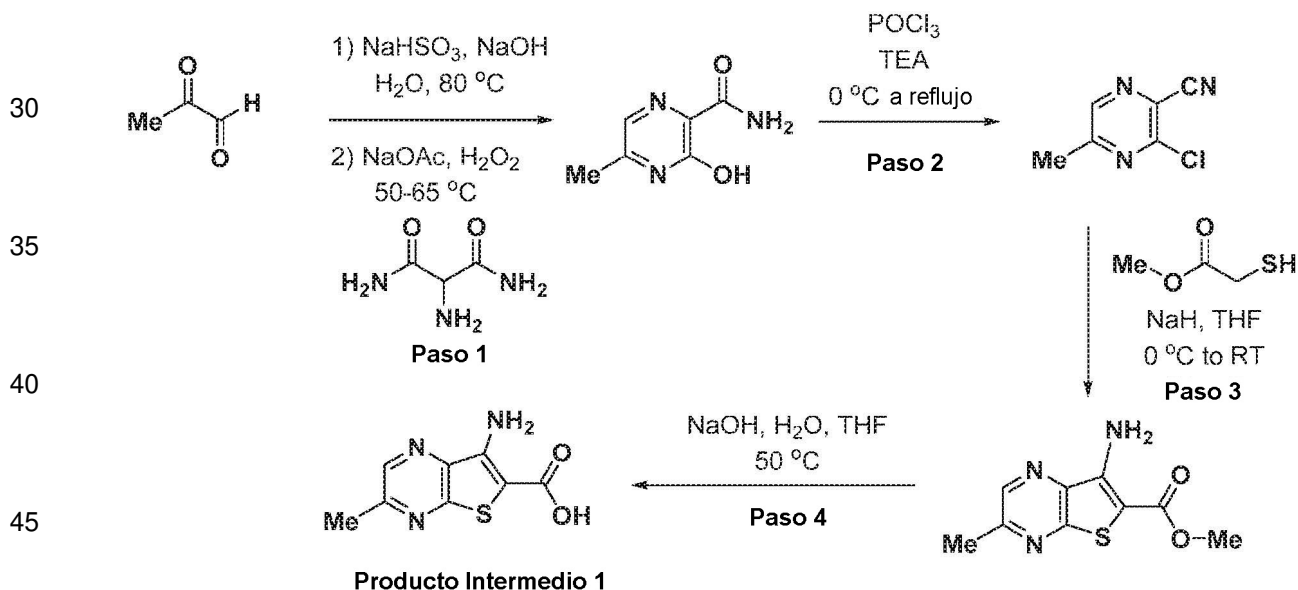
A menos que se indique lo contrario, los reactivos y solventes se usaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (NMR) se obtuvieron en espectrómetros Bruker o Varian a 300 o 400 MHz. Los espectros se dan en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento, J, se informan en hercios. Se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los espectros de masas se recogieron usando un espectrómetro de masas cuádruple simple Waters ZQ (ionización por electroaspiración con trampa de iones (ESI)). La pureza y los datos espectrales de espectros de masas de baja resolución se midieron usando el sistema de cromatografía líquida de rendimiento ultravioleta (UPLC) Waters Acquity i-class con el Detector de matriz de fotodiodos Acquity, el detector de dispersión de luz por evaporación (ELSD) Acquity y el espectrómetro de masas Waters ZQ. Los datos se adquirieron usando el software Waters MassLynx 4.1 y una pureza caracterizada por una longitud de onda UV de 220 nm, detección de dispersión de luz por evaporación (ELSD) e iones positivos por electropulverización (ESI). (Columna: Acquity UPLCBEH C18 1.7  $\mu$ m 2,1 X 50 mm; Caudal 0,6 ml/min; Solvente A (95/5/0,1%: Formato de amonio/acetronitrilo/ácido fórmico 10 mM), Solvente B (95/5/0,09 %: Acetonitrilo/agua/ácido fórmico); gradiente: 5-100% B de 0 a 2 minutos, mantenido al 100% B a 2,2 minutos y 5% de B a 2,21 minutos. Las purificaciones preparatorias de HPLC se realizaron en una columna preparativa de OBD Waters SunFire C18, 100Å, 5  $\mu$ m, 19 mm x 50 mm, Columna preparativa Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5  $\mu$ m, 19 mm X 50 mm con detección UV (Waters 2489 UV/998 PDA), Columna preparativa Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5  $\mu$ m, 19 mm x 150 mm, Columna preparativa Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130Å, 5  $\mu$ m, 19 mm x 150 mm, o Columna preparativa Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5  $\mu$ m 19 mm x 150 mm a 254 nm o 220 nm, usando un programa de gradiente de solvente estándar (por ejemplo, como se designa a continuación). No se determinó la configuración absoluta de los enantiómeros separados de los compuestos en los ejemplos descritos en la presente. Como tal, la configuración de los materiales resueltos se asignaron arbitrariamente como R o S en cada caso.

Las abreviaturas usadas en los ejemplos siguientes y en otras partes de la presente son:

atm	atmósfera
br	ancho
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
45 BOP	hexafluorofosfato(V) de ((1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio
Cbz	carboxibencilo
d	doblete
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
50 DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
55 dpf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	acetato de etilo
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
FCC	cromatografía en columna flash
60 h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de [bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio
HBTU	hexafluorofosfato de 3-[bis(dimetilamino)methylumyl]-3 <i>H</i> -benzotriazol-1-óxido
HMPA	hexametilfosforamida
HOBt	benzotriazol-1-ol
65 HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento

LCMS	cromatografía líquida---espectrometría de masas
m	multiplete
MHz	megahercio
min	minutos
5	$\mu$ W
	microonda
	NCS
	N-clorosuccinimida
	NMR
	resonancia magnética nuclear
	PE
	éter de petróleo
10	ppm
	partes por millón
	q
	cuarteto
	RT
	temperatura ambiente
	RuPhos
	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
	s
	singlete
15	SPhos
	2-diciclohexilfosfino-2', 6'-dimetoxibifenilo
	t
	trillizo
	tBuBrettPhos
	di- <i>tert</i> -butil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina
	TÉ
	trietilamina
	TFA
	ácido trifluoroacético
20	THF
	tetrahidrofurano
	TLC
	cromatografía de capa fina
	TosMIC
	1-(isocianometilsulfonyl)-4-metilbenceno
	XantPhos
	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	XPhos
	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

### 25 Ejemplo 1: Producto intermedio 1. Ácido 7-amino-3-metilieno[2,3-*b*]pirazme-6-carboxílico



#### 50 Paso 1. 3-hidroxi-5-metilpirazina-2-carboxamida

55 Se agitó una solución de 2-oxopropanal (277 ml, 40% en peso, 1,54 mol), NaHSO<sub>3</sub> (201 g, 1,93 mol) e hidróxido de sodio (6,4 g, 0,16 mol) en agua (500 ml) durante 1 hora a 80° C. Luego se añadió 2-aminopropanodiamida (150 g, 1,28 mol) y la mezcla se agitó durante otras 2 h a 80° C. Se añadió acetato de sodio (263 g, 3,21 mol), seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%; 210 ml) gota a gota a 50-65° C. La mezcla de la reacción se enfrió a RT y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se recristalizó en EtOH al 75% para proporcionar 3-hidroxi-5-metilpirazina-2-carboxamida (119 g, 61% de rendimiento) como un sólido naranja. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.75 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H).

#### 60 Paso 2. 3-cloro-5-metilpirazina-2-carbonitrilo

65 A una mezcla de 3-hidroxi-5-metilpirazina-2-carboxamida (155 g, 1,01 mol) y TEA (205 g, 2,03 mol) se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (500 ml) a 0° C. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y luego se añadieron acetato de etilo (500 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1.000 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (95:5) para proporcionar 3-cloro-5-metilpirazina-2-carbonitrilo (55 g, 35% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.51 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

### 5 Paso 3. 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo

10 A una solución de 3-cloro-5-metilpirazina-2-carbonitrilo (19 g, 0,12 mol) y 2-mercaptoacetato de metilo (14 g, 0,13 mol) en THF (200 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 7,5 g, 0,19 mol) en pequeñas porciones a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a RT y luego se añadió agua (200 ml) cuidadosamente para inactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (90:10 a 70:30) para proporcionar 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo (20 g, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.68 (s, 1H), 7.10 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

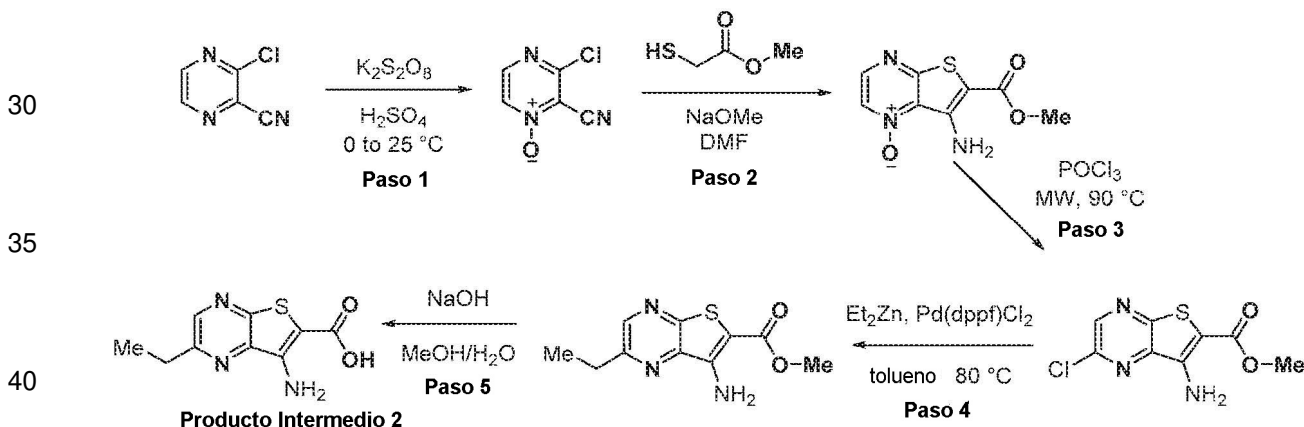
15

### Paso 4. Ácido 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico

20 A una solución de 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo (50 g, 0,22 mol) en THF (200 ml) y agua (200 ml) se añadió NaOH (13 g, 0,34 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó durante 4 h a 50° C, se enfrió a RT y luego se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa acuosa se separó y el pH se ajustó a 4-5 con HCl acuoso (2 M). El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó para proporcionar ácido 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico (45 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12.97 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.96 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H).

20

### 25 Ejemplo 2: Producto intermedio 2. Ácido 7-amino-3-etiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico



### Paso 1. 1-óxido de 3-cloro-2-cianopirazina

45 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml se añadió 3-cloropirazina-2-carbonitrilo (10,0 g, 71,7 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (70 ml) seguido de la adición en porciones de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (23,3 g, 86,3 mmol) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 24 h a 25° C y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con éter de petróleo (100 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 1-óxido de 3-cloro-2-cianopirazina como un sólido amarillo que se continuó sin purificación adicional (3,4 g, 31%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 156  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50

### Paso 2. 1-óxido de 7-amino-6-(metoxicarbonil)tieno[2,3-*b*]pirazina

55 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 1-óxido de 3-cloro-2-cianopirazina (4,40 g, 28,3 mmol), 2-mercaptoacetato de metilo (3,01 g, 28,4 mmol) y DMF (40 ml) seguido de la adición en porciones de metóxido de sodio (6,13 g, 114 mmol) a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante 13 h a 25° C y luego se inactivó mediante la adición de agua (150 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 10:1) para proporcionar 1-óxido de 7-amino-6-(metoxicarbonil)tieno[2,3-*b*]pirazina como un sólido amarillo (2,3 g, 36%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 226  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

60

### Paso 3. 7-amino-2-clorotieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo

65



En un tubo de microondas de 12 ml se añadió 1-óxido de 7-amino-6-(metoxicarbonil)tieno[2,3-*b*]pirazina (0,600 g, 2,66 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (6 ml). La solución resultante se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 h a  $90^\circ\text{C}$ . La mezcla de la reacción se enfrió a RT y luego se concentró al vacío. El producto bruto se recogió en agua (50 ml) y la mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 10:1) para proporcionar 7-amino-2-clorotieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (200 mg, 31%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 244  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

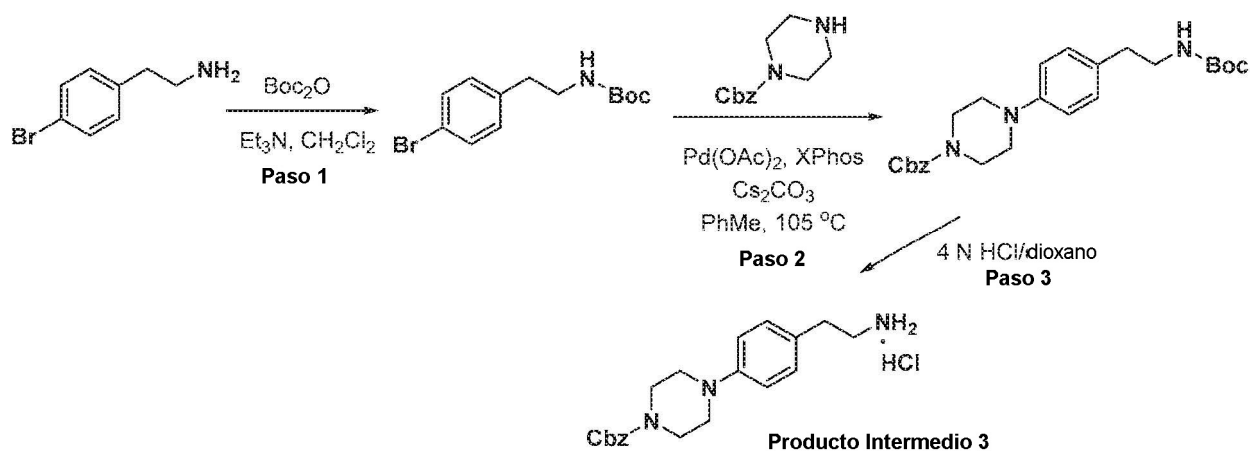
#### 10 Paso 4. 7-amino-2-etiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 7-amino-2-clorotieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,82 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,13 g, 0,16 mmol) y tolueno (7 ml). Luego se añadió una solución de dietilzinc en tolueno (1,5 M, 4,11 ml, 6,16 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h a  $80^\circ\text{C}$ . La reacción se enfrió a RT y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 7-amino-2-etiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (190 mg, 98%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Paso 5. Ácido 7-amino-2-etiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 7-amino-2-etiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxilato de metilo (0,190 g, 0,80 mmol), metanol (3 ml), agua (1 ml) e hidróxido de sodio (0,064 g, 1,60 mmol). La solución resultante se agitó durante 18 h a  $25^\circ\text{C}$  y luego se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del solvente orgánico. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 7 con HCl acuoso (1 M). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar ácido 7-amino-2-etiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico como un sólido amarillo (125 mg, 70%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 30 Ejemplo 3: Producto intermedio 3. 4-(4-(2-aminoetil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (sal de clorhidrato)



#### 50 Paso 1. (4-bromofenil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-(4-bromofenil)etan-1-amina (5,00 g, 25,0 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se le añadió  $\text{BoC}_2\text{O}$  (6,57 g, 30,1 mmol) seguido de  $\text{Et}_3\text{N}$  (10,4 ml, 74,9 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a  $25^\circ\text{C}$  y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por FCC eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (PE/EA=3:1) para proporcionar (4-bromofenil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco (7,1 g, 95%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 60 Paso 2. 4-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

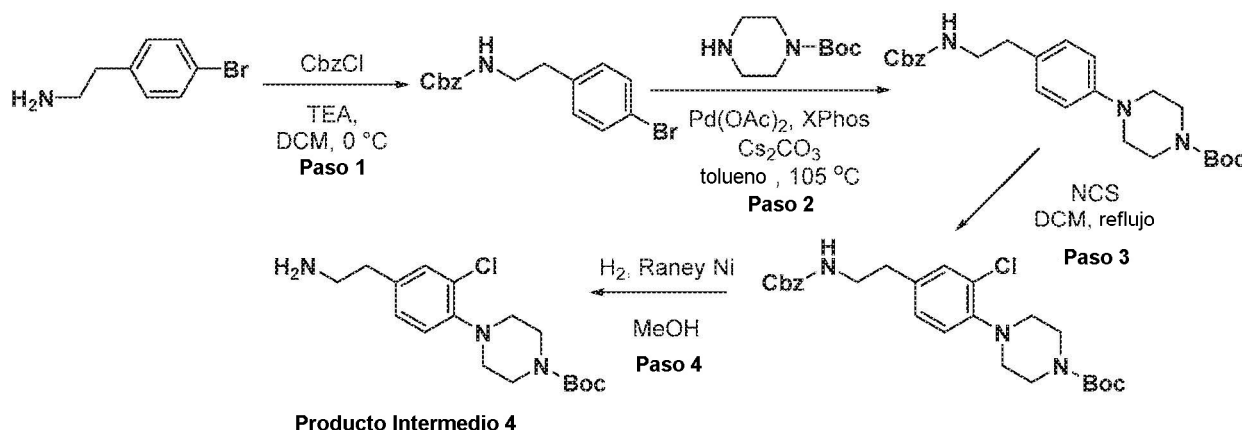
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió (4-bromofenil)carbamato de *terc*-butilo (4,00 g, 13,3 mmol) y tolueno anhidro (50 ml). A la solución resultante se añadió piperazina-1-carboxilato de bencilo (3,53 g, 16,0 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (300 mg, 1,34 mmol), XPhos (1,28 g, 2,69 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13,1 g, 40,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a  $105^\circ\text{C}$  en un baño de aceite y después se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por FCC eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (PE/EA=3:1) para proporcionar 4-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo como un sólido amarillo (5 g, 85%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 440 [M+H]<sup>+</sup>.

### Paso 3. 4-(4-(2-aminoetil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (sal de clorhidrato)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (3,0 g, 6,83 mmol), seguido de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para proporcionar 4-(4-(2-aminoetil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (sal de clorhidrato) en forma de un sólido amarillo (2,0 g, 86%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 340 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4: Producto intermedio 4. 4-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



#### Paso 1. N-[2-(4-bromofenil)etil]carbamato de bencilo

En un matraz de fondo redondo de 1 l y 3 bocas se añadió 2-(4-bromofenil)etan-1-amina (80,0 g, 400 mmol), DCM anhidro (800 ml) y TEA (48,7 g, 67,1 ml, 481 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (68,3 g, 56,9 ml, 400 mmol) en DCM anhidro (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar N-[2-(4-bromofenil)etil]carbamato de bencilo como un sólido blanco (100 g, 75%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 334 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 2. 4-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]fenil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 1 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió N-[2-(4-bromofenil)etil]carbamato de bencilo (50,0 g, 150 mmol), tolueno (500 ml), piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (34,0 g, 183 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,40 g, 15,1 mmol), XPhos (14,3 g, 30,3 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98,0 g, 301 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 105 °C y luego se enfrió a RT y se vertió en agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 4-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]fenil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo (26 g, 40%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 440 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 3. 4-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-2-clorofenil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

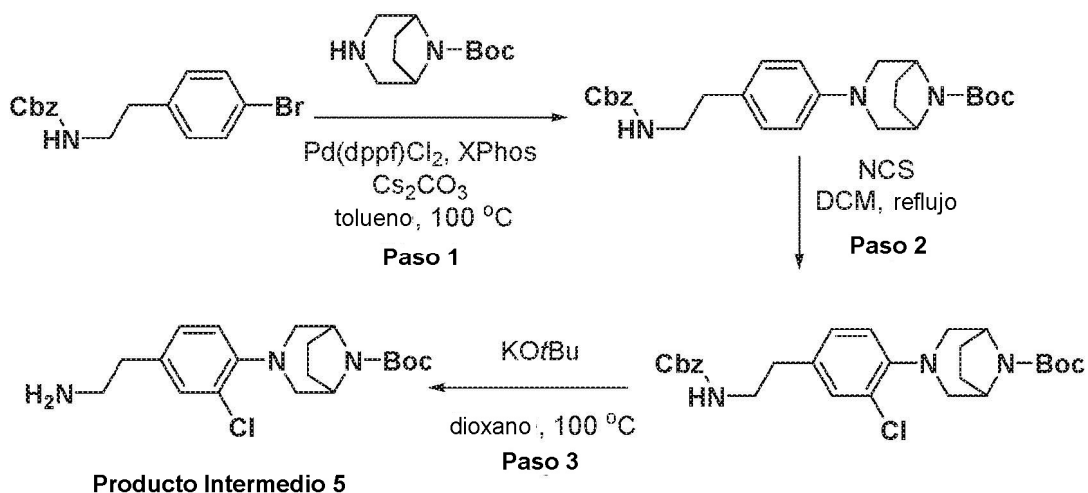
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 4-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]fenil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,40 g, 12,3 mmol), DCM (100 ml) y *N*-clorosuccinimida (1,64 g, 12,3 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a reflujo y luego se enfrió a RT y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 4-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-2-clorofenil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite de naranja (5,1 g, 88%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 474 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 4. 4-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió Ni de Raney (5 g), metanol (250 ml) y 4-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-2-clorofenil]piperazina-1-

carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 21,1 mmol). La mezcla resultante se roció con hidrógeno y luego se agitó durante la noche a RT bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se eliminaron por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido gris (6,8 g, 95 %) que se continuó sin purificación adicional. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 340  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 5: Producto intermedio 5. 3-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**



**Paso 1. 3-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]fenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió *N*-[2-(4-bromofenil)etil]carbamato de bencilo (0,692 g, 2,07 mmol), tolueno (10 ml), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,400 g, 1,88 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,85 g, 5,68 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,078 g, 0,10 mmol) y XPhos (0,090 g, 0,20 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 100° C en un baño de aceite y luego se enfrió a RT y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 3-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]fenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (440 mg, 50%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 466  $[M+H]^+$ .

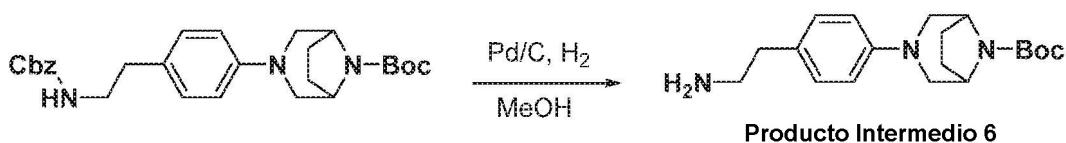
**Paso 2. 3-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-2-clorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 3-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]fenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,44 g, 0,95 mmol), DCM (5 ml) y NCS (0,13 g, 0,94 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 40° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 3-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-2-clorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (200 mg, 42%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 500  $[M+H]^+$ .

**Paso 3. 3-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 3-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-2-clorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,40 mmol), 1,4-dioxano (6 ml) y *terc*-butóxido de potasio (0,135 g, 1,20 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 100° C en un baño de aceite y luego se enfrió a RT. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (10 ml) y luego se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 3-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanquecino (140 mg, 96%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 366  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 6: Producto intermedio 6. 3-[4-(2-aminoetil)fenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**



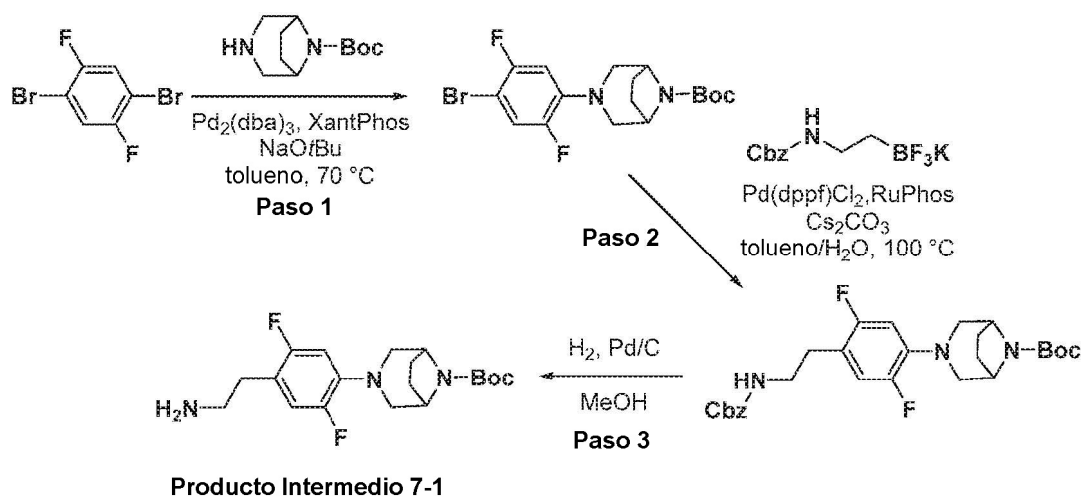
5

10

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-[4-(2-[[[benzilo]carbonil]amino]etil)fenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,54 mmol), metanol (8 ml) y 10% de paladio sobre carbono (100 mg). La mezcla resultante se roció con hidrógeno y luego se agitó durante 2 h a RT bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-(2-aminoetil)fenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo que se continuó sin purificación adicional (170 mg, 96%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 332 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 7-1: Producto intermedio 7-1. 3-[4-(2-aminoetil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**



20

25

30

35

**Paso 1. 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

40

En un matraz de fondo redondo de 1 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (15,0 g, 55,0 mmol), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (10,6 g, 49,9 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (2,59 g, 2,50 mmol), XantPhos (2,89 g, 5,00 mmol), *tert*-butóxido de sodio (9,60 g, 99,9 mmol) y tolueno (500 ml). La solución resultante se agitó durante 45 minutos a 70° C y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo claro (15 g, 67%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 403,405 [M+H]<sup>+</sup>.

45

50

**Paso 2. 3-[4-(2-[[[benzilo]carbonil]amino]etil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

55

En un matraz de fondo redondo de 1 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (14,0 g, 34,7 mmol), trifluoroborato de [2-(benzilo]carbonilamino)etil]potasio

60

(10,9 g, 38,2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,55 g, 3,49 mmol), RuPhos (3,25 g, 6,96 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,7 g, 69,7 mmol), tolueno (500 ml) y agua (100 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 h a 100° C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (PE/EA=100:1 a 5:1) para proporcionar 3-[4-(2-[[[benzilo]carbonil]amino]etil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (12 g, 62%). LCMS (ESI,  $m/z$ ): 502 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Paso 3. 3-[4-(2-aminoetil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

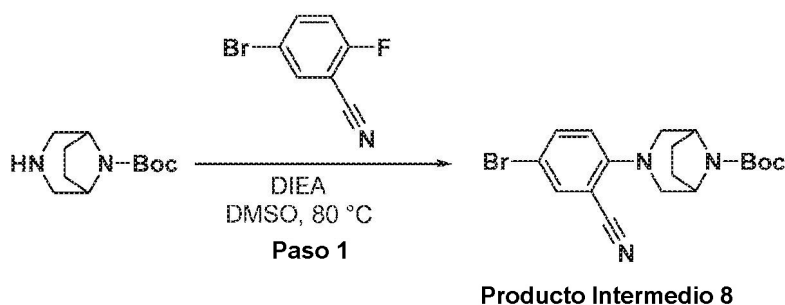
En un matraz de fondo redondo de 1 litro, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-[4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 g, 23,9 mmol), paladio al 10% sobre carbono (12 g) y metanol (500 ml). La mezcla resultante se roció con H<sub>2</sub> y después se agitó durante 1 h a 20° C bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se eliminaron por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (100:1 a 10:1) para proporcionar 3-[4-(2-aminoetil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo claro (8,91 g, 99%). LCMS (ESI, *m/z*): 368 [M+H]<sup>+</sup>.

El producto intermedio en la tabla 1 siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el **Ejemplo 7-1, Producto Intermedio 7-1**, usando los precursores sintéticos apropiados.

Tabla 1:

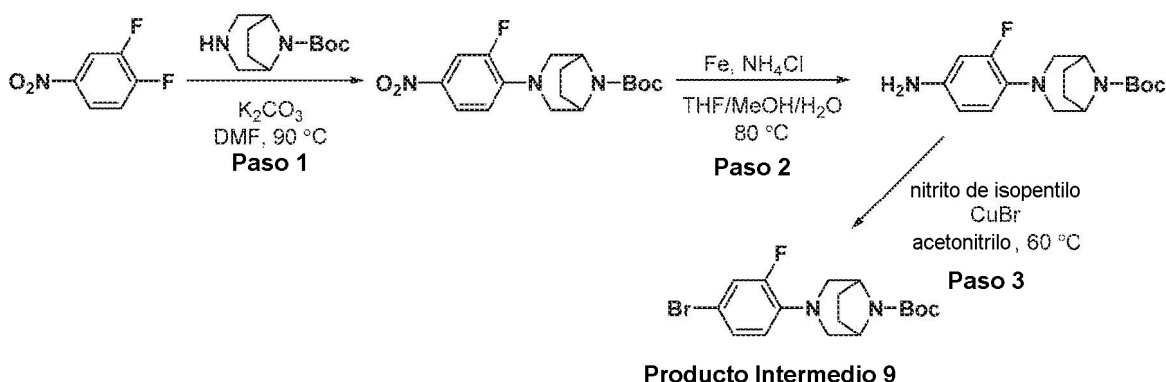
Nº de Producto Intermedio	Precursor Usado (Notas)	MS (ESI, <i>m/z</i> ) [M+H]
<b>Producto intermedio 7-2.</b> 4-(4-(2-aminoetil)-2,5-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo y 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (el Paso 1 se realizó a 80 °C, el Paso 2 se realizó a at 95 °C)	342
<b>Producto intermedio 7-3.</b> 7-(4-(2-aminoetil)-2,5-difluorofenil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo y 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (el Paso 2 se realizó en DMF y agua.)	384

**Ejemplo 8: Producto intermedio 8. 3-(4-bromo-2-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,71 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,88 g, 9,40 mmol), DIEA (1,83 g, 2,47 ml, 14,2 mmol) y DMSO (25 ml). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 80° C en un baño de aceite y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 3-(4-bromo-2-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (550 mg, 30%). LCMS (ESI, *m/z*): 392, 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9: Producto intermedio 9. 3-(4-bromo-2-nuorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**



**Paso 1. 3-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,00 g, 6,29 mmol), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,47 g, 6,92 mmol), carbonato de potasio (2,60 g, 18,8 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 90° C y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 3-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo (1,93 g, 87%). LCMS (ESI, *m/z*): 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2. 3-(4-amino-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,63 g, 4,64 mmol), polvo de hierro (1,30 g), cloruro de amonio (1,23 g, 23,0 mmol), tetrahidrofurano (18 ml), metanol (18 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 80° C y luego se enfrió a RT. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-amino-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (1,71 g). El material se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI, *m/z*): 322 [M+H]<sup>+</sup>.

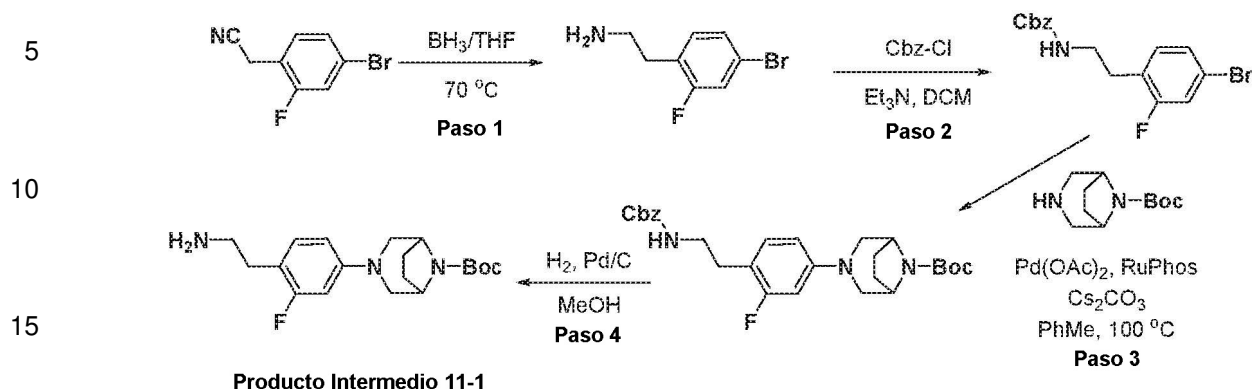
**Paso 3. 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 3-(4-amino-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,71 g, 5,32 mmol), acetonitrilo (30 ml), CuBr (1,53 g, 10,7 mmol) y nitrito de isopentilo (0,938 g, 8,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60° C y luego se enfrió a RT y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para proporcionar 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (448 mg, 22%). LCMS (ESI, *m/z*): 385, 387 [M+H]<sup>+</sup>.

Los productos intermedios en la Tabla 2 siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el Ejemplo 7-1, **Producto Intermedio 7-1** (Pasos 2 y 3) usando los precursores sintéticos apropiados.

**Tabla 2:**

Nº de Producto Intermedio	Precursor Usado (Notas)	MS (ESI, <i>m/z</i> ) [M+H]
<b>Producto Intermedio 10-1.</b> 3-[4-(2-aminoetil)-2-cianofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	3-(4-bromo-2-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (el Paso 2 se realizó con THF como solvente)	357
<b>Producto Intermedio 10-2.</b> 3-[4-(2-aminoetil)-2-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	350

**Ejemplo 11-1: Producto intermedio 11-1. 3-[4-(2-aminoetil)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo****Paso 1. 2-(4-bromo-2-fluorofenil)etan-1-amina**

20

25

25

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (1,20 g, 5,61 mmol), complejo de borano tetrahidrofurano (1 M; 16,8 ml, 16,8 mmol) y THF (20 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 70° C en un baño de aceite y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de metanol (5 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)etan-1-amina como un aceite marrón que se continuó sin purificación adicional (900 mg, 74%). LCMS (ESI, *m/z*): 218, 220 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2. N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]carbamato de bencilo**

30

35

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 2-(4-bromo-2-fluorofenil)etan-1-amina (0,900 g, 4,13 mmol), cloroformiato de bencilo (0,915 g, 0,763 ml, 5,37 mmol), trietilamina (1,25 g, 1,72 ml, 12,38 mmol) y diclorometano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 20° C y luego se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (PE/EA=100:1 a 10:1) para proporcionar N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]carbamato de bencilo como un sólido amarillo (1,2 g, 83%). LCMS (ESI, *m/z*): 352, 354 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 3. 8-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo**

40

45

50

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió N-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]carbamato de bencilo (0,500 g, 1,42 mmol), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,320 g, 1,51 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 g, 4,30 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,032 g, 0,14 mmol), RuPhos (0,13 g, 0,29 mmol) y tolueno (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100° C en un baño de aceite y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (PE/EA=100:1 a 3:1) para proporcionar 8-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro (220 mg, 32%). LCMS (ESI, *m/z*): 484 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 4. 3-[4-(2-aminoetil)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo**

55

60

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 8-[4-(2-[[benciloxi]carbonil]amino)etil]-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,22 g, 0,45 mmol) y metanol (10 ml) seguido de la adición de paladio al 10% sobre carbono (220 mg). La mezcla de la reacción se roció con hidrógeno y se agitó durante 2 h a 20° C bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo). Los sólidos se retiraron por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-(2-aminoetil)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato *terc*-butilo como un aceite amarillo claro que se continuó sin purificación adicional (70 mg, 40%). LCMS (ESI, *m/z*): 350 [M+H]<sup>+</sup>.

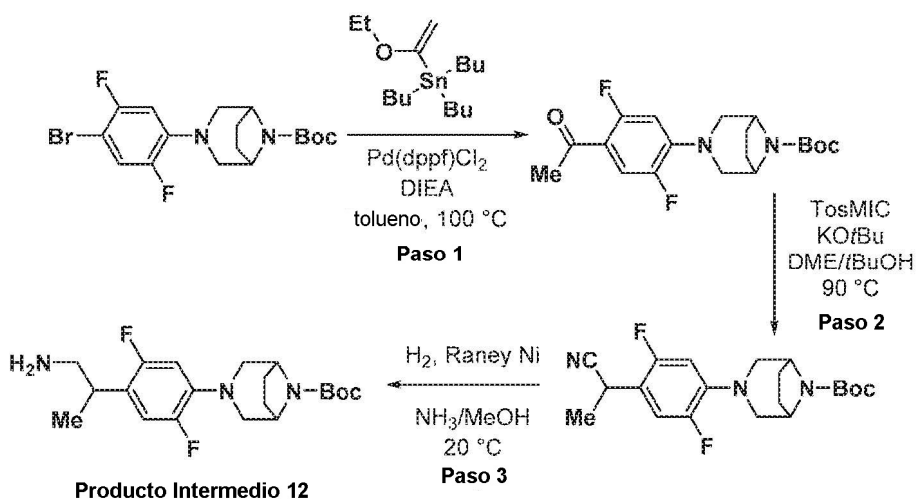
El Producto intermedio en la Tabla 3 siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el **Ejemplo 11-1, Producto Intermedio 11-1**, usando los precursores sintéticos apropiados.

65

Tabla 3:

Producto Intermedio Nº:	Precusores Usados (Notas)	MS (ESI, m/z) [M+H]
Producto Intermedio 11-2. 3-(4-(2-aminoetil)-3,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de butilo	2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)acetonitrilo (se usó XPhos en lugar de RuPhos en el Paso 3; en el Paso 4 se usó EtOH como solvente)	368

**Ejemplo 12-1: Producto Intermedio 12-1. 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**



**Paso 1. 3-(4-acetil-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,30 g, 3,22 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (1,75 g, 1,64 ml, 4,85 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,53 g, 0,64 mmol), DIEA (1,25 g, 1,68 ml, 9,67 mmol) y tolueno (100 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 100° C y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 01:10) para proporcionar 3-(4-acetil-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo claro (460 mg, 35%). LCMS (ESI, m/z): 367 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2. 3-[4-(1-cianoetil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3-(4-acetil-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,420 g, 1,15 mmol), isocianuro de *p*-toluenosulfonilo (0,336 g, 1,71 mmol), *t*-butóxido de potasio (0,321 g, 2,86 mmol), *t*-butanol (10 ml) y dimetiléter de etilenglicol (10 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 90° C y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:10) para proporcionar 3-[4-(1-cianoetil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo claro (350 mg, 73%). LCMS (ESI, m/z): 378 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 3. 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-[4-(1-cianoetil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g, 0,93 mmol), Raney Ni (0,350 g) y una solución de amoníaco en metanol (7 M, 20 ml). La mezcla resultante se roció con H<sub>2</sub> y luego se agitó durante 2 h a 20° C bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo). Los sólidos se retiraron por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo claro (200 mg, 51%). LCMS (ESI,



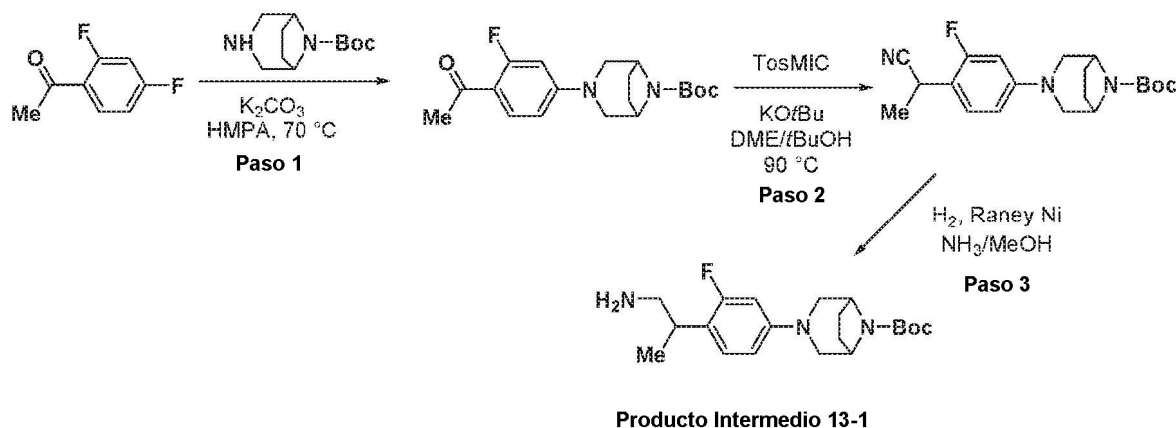
m/z): 382 [M+H]<sup>+</sup>.

El Producto Intermedio en la Tabla 4 siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el Ejemplo 12-1, Producto intermedio 12-1, usando los precursores sintéticos apropiados.

Tabla 4:

Producto Intermedio N°:	Precusores Usados (Notas)	MS (ESI, m/z) [M+H]
Producto Intermedio 12-2. 7-(4-(1-aminopropan-2-il)-2,5-difluorofenil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	7-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (el Paso 1 se realizó a 80 °C.)	398

**Ejemplo 13-1: Producto Intermedio 13-1. 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**



**Paso 1. 3-(4-acetil-3-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 1-(2,4-difluorofenil)etan-1-ona (2,65 g, 17,0 mmol), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 14,1 mmol), carbonato de potasio (5,86 g, 42,4 mmol) y HMPA (30 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 70° C en un baño de aceite y luego se enfrió a RT y se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 3-(4-acetil-3-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite marrón (1,8 g, 30%). LCMS (ESI, m/z): 349 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2. 3-[4-(1-cianoetil)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3-(4-acetil-3-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,80 g, 5,17 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (1,45 g, 13,0 mmol), isocianuro de *p*-toluenosulfonilo (1,51 g, 7,74 mmol), *tert*-butanol (20 ml) y dimetiléter de etilenglicol (20 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 90° C en un baño de aceite y luego se enfrió y se inactivó con agua de adición (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 3-[4-(1-cianoetil)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite marrón (1,2 g, 65%). LCMS (ESI, m/z): 360 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 3. 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-[4-(1-cianoetil)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,78 mmol), NH<sub>3</sub> en MeOH (7 M, 20 ml) y Ni Raney (500 mg). La mezcla de la reacción se roció con hidrógeno y se agitó durante 2 h a RT bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo). Los sólidos se eliminaron por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para proporcionar 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-3-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-

8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (800 mg, 79%). LCMS (ESI, *m/z*): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

El Producto intermedio en la Tabla 5 siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el **Ejemplo 13-1, Producto Intermedio 13-1**, usando los precursores sintéticos apropiados.

5

Tabla 5:

Producto Intermedio Nº:	Precusores Usados (Notas)	MS (ESI, <i>m/z</i> ) [M+H]
<b>Producto Intermedio 13-2.</b> 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo [3.2.1]octano-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ona y 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	364

10

15

**Ejemplo 14: Producto intermedio 14.** 3-(4-(1-aminopropan-2-il)-2-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

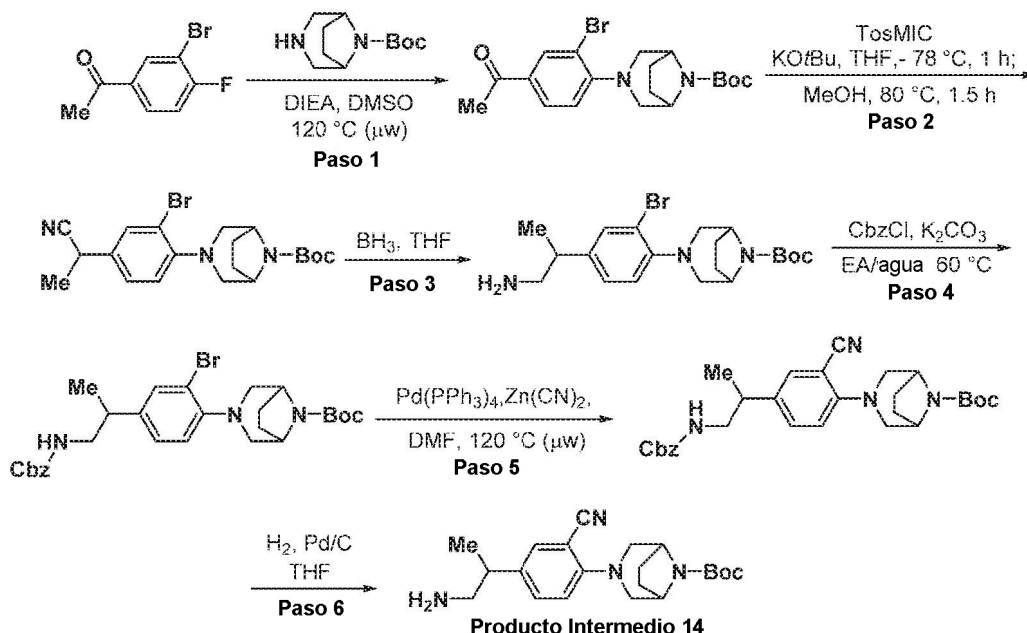
20

25

30

35

40



**Paso 1. 3-(4-acetil-2-bromofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

45

En un tubo de microondas de 20 ml se añadió 1-(3-bromo-4-fluorofenil)etan-1-ona (3,00g, 13,8 mmol), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (3,67 g, 17,3 mmol), DIEA (5,48 g, 7,39 ml, 42,4 mmol) y DMSO (8 ml). La solución resultante se calentó a 120° C durante 4 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de la reacción se enfrió a RT y luego se vertió en agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 3-(4-acetil-2-bromofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (1,5 g, 27%). LCMS (ESI, *m/z*): 409, 411 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Paso 2. 3-[2-bromo-4-(1-cianoetil)fenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

55

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió *t*-butóxido de potasio (0,480 g, 4,28 mmol) y THF (15 ml) seguido de la adición gota a gota de una solución de isocianuro de *p*-toluenosulfonilo (0,500 g, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) con agitación a -78° C, la solución resultante se agitó durante 15 minutos a -78° C y luego se añadió gota a gota una solución de 3-(4-acetil-2-bromofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,700 g, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) con agitación a -78° C. La mezcla resultante se agitó luego durante 1,5 h adicionales a esta temperatura. Se añadió metanol (10 ml) y la solución resultante se calentó a 80° C y se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se enfrió luego a RT y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 3-[2-bromo-4-(1-cianoetil)fenil]-3,8-

65

diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (500 mg, 70%). LCMS (ESI, *m/z*): 420, 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 3. 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2-bromofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 3-[2-bromo-4-(1-cianoetil)fenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,57 mmol) y complejo de borano tetrahidrofurano (1 M, 20 ml, 20 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25° C y luego se inactivó mediante la adición de metanol (30 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para proporcionar 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2-bromofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco (1,3 g, 86%). LCMS (ESI, *m/z*): 424, 426 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 4. 3-[4-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)propan-2-il)-2-bromofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió de 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2-bromofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,40 g, 3,30 mmol), carbonato de potasio (1,37 g, 9,91 mmol), acetato de etilo (20 ml), agua (20 ml) y CbzCl (0,619 g, 0,516 ml, 3,63 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60° C en un baño de aceite y luego se enfrió a RT. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 3-[4-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)propan-2-il)-2-bromofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo claro (1,0 g, 54%). LCMS (ESI, *m/z*): 558, 560 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 5. 3-[4-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)propan-2-il)-2-cianofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

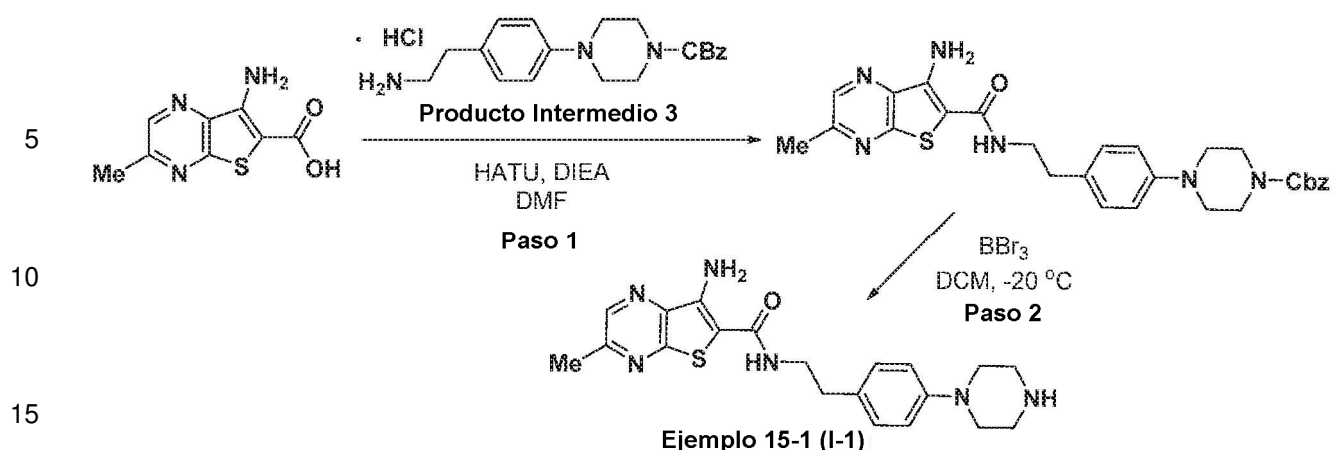
En un tubo de microondas de 10 ml, purgado y se mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[4-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)propan-2-il)-2-bromofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,800 mg, 1,43 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (0,167 g, 1,42 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,166 g, 0,14 mmol) y DMF (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 120° C durante 4 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de la reacción se enfrió luego a RT, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto bruto se purificó a través de una placa Prep-TLC y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 3-[4-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)propan-2-il)-2-cianofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite incoloro (400 mg, 55%). LCMS (ESI, *m/z*): 505 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 6. 3-(4-(1-aminopropan-2-il)-2-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-[4-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)propan-2-il)-2-cianofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g, 0,69 mmol), tetrahidrofurano (15 ml) y 10% de paladio sobre carbono (350 mg). La mezcla de la reacción se roció con hidrógeno y se agitó durante 1 h a RT bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo). Los sólidos se eliminaron por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante una placa de pre-TLC y se eluyó con diclorometano/metanol (10:1) para proporcionar 3-(4-(1-aminopropan-2-il)-2-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite marrón (180 mg, 70%). LCMS (ESI, *m/z*): 371 [M+H]<sup>+</sup>.

**Métodos para la síntesis de Compuestos de Fórmula (I)**

**Ejemplo 15-1 (I-1): 7-amino-3-metil-N-(4-(piperazin-1-il)fenetil)tieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida**



**Paso 1. 4-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo**

20

25

30

En un vial de 8 ml se añadió ácido 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico (0,11 g, 0,53 mmol), sal de clorhidrato de 4-[4-(2-aminoetil)fenil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (0,259 g, 0,58 mmol), HATU (0,240 g, 0,63 mmol), DMF (5 ml) y DIEA (0,2 g, 0,3 ml, 1,72 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a RT. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: (Waters I) Columna: XBridge C18, 19 x 150 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil, fase A: agua (0,05% de NH<sub>4</sub>OH); fase B: CH<sub>3</sub>CN (30% hasta 85 en 7 min); Caudal: 20 ml/min; Detector, 254 nm. Esto proporcionó 4-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 43%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 531 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 8.64 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 7.29 - 7.08 (m, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 4H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.09 - 3.06 (m, 4B), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

**Paso 2. 7-amino-3-metil-*N*-(4-(piperazin-1-il)fenil)tieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida**

35

40

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 4-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (0,050 g, 0,09 mmol) y diclorometano (10 ml). La solución resultante se enfrió a -20° C y luego se añadió BBr<sub>3</sub> (1 M en DCM; 1 ml, 1 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h a -20° C y luego se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con DMF (4 ml) y se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 150 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil; fase A: agua (10 mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,05% de NH<sub>4</sub>OH); fase B: CH<sub>3</sub>CN (20% hasta 70% en 8 min); Caudal: 20 ml/min; Longitud de onda del detector: 254 nm. Esto proporcionó 7-amino-3-metil-*N*-(4-(piperazin-1-il)fenil)tieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida (28 mg, 74%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 391 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 8.64 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 4H), 3.65 - 3.37 (m, 2H), 2.99 - 2.97 (m, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 6H), 2.65 (s, 3H).

45

El Ejemplo en la Tabla 6 siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el **Ejemplo 15-1 (I-1)**, usando los precursores sintéticos apropiados. Detalles adicionales sobre los métodos sintéticos, así como las condiciones de purificación por HPLC, aparecen debajo del ejemplo.

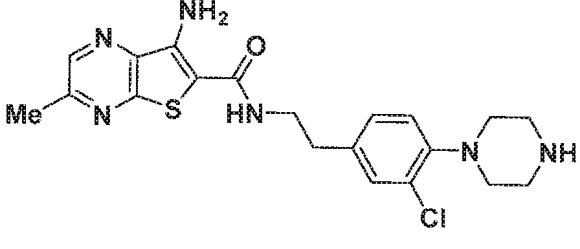
50

55

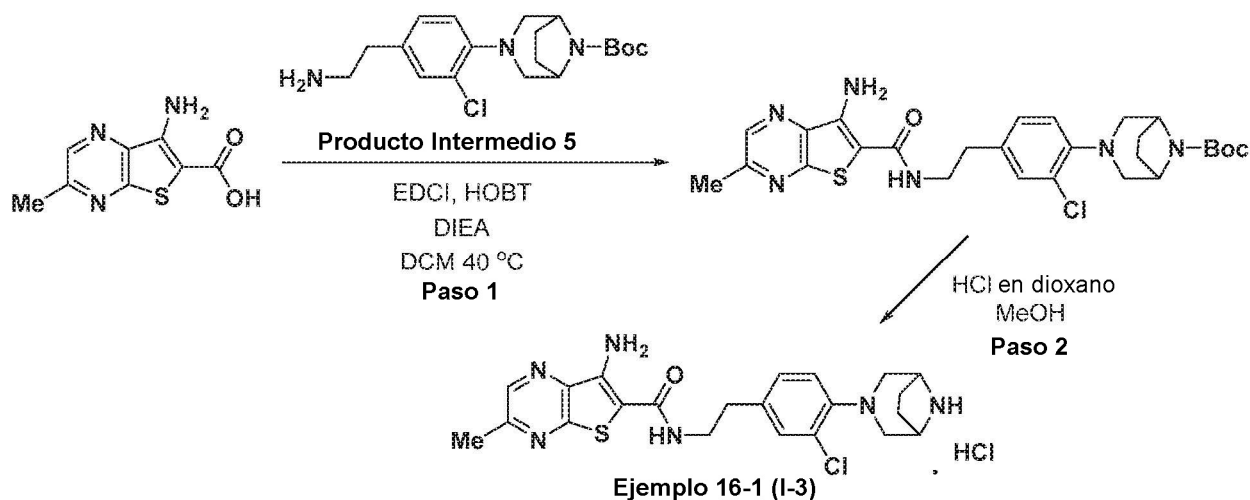
60

65

Tabla 6:

Ejemplo (Comp. N <sup>o</sup> )	Estructura	MS (ESI, <i>m/z</i> ) [M+H]	<sup>1</sup> H NMR
15-2 (I-2)		431	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300MHz): δ 8.64 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (br s, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.97 - 2.74 (m, 10H), 2.64 (s, 3H)
<b>Método de purificación por HPLC preparativa:</b> (Waters): Columna: X Bridge C18, 19 x150 mm, 5 μm; fase móvil, Fase móvil A: agua (NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> 10 mM + amoníaco al 0,05%), fase móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 35% B a 40% B en 8 min; Longitud de onda del detector: 254 nm			

**Ejemplo 16-1 (I-3):** *N*-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-clorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida (sal de clorhidrato)



**Paso 1.** **3-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)-2-clorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 3-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,27 mmol), diclorometano (5 ml), ácido 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico (0,058 g, 0,28 mmol), EDCI (0,063 g, 0,33 mmol), HOBT (0,040 g, 0,30 mmol) y DIEA (0,106 g, 0,143 ml, 0,82 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 40° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: SunFire Prep C18 5 μm 19 x 150 mm; fase móvil: agua (que contiene ácido fórmico al 0,1%) y CH<sub>3</sub>CN (CH<sub>3</sub>CN 35% hasta 65% en 6 min); Longitud de onda del detector: 254 nm. Esto proporcionó 3-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)-2-clorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 33%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 557 [M+H]<sup>+</sup>.

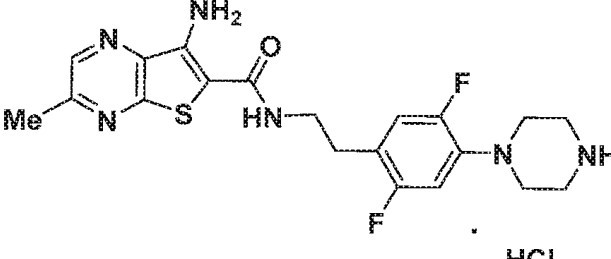
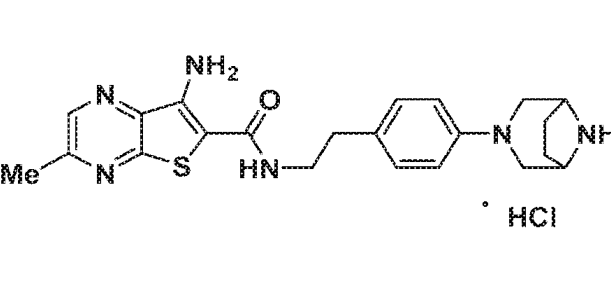
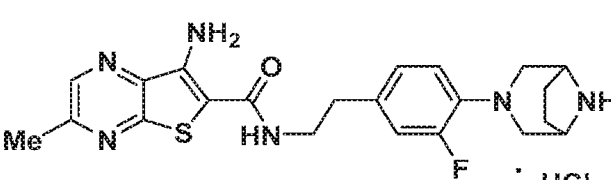
**Paso 2.** ***N*-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-clorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida (sal de clorhidrato)**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 3-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)-2-clorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,040 g, 0,07 mmol), metanol (1 ml) y HCl 4 N/dioxano (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. Los sólidos se trituraron con éter/MeOH (10:1; 10 ml) y se recogieron por filtración para proporcionar *N*-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-clorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida

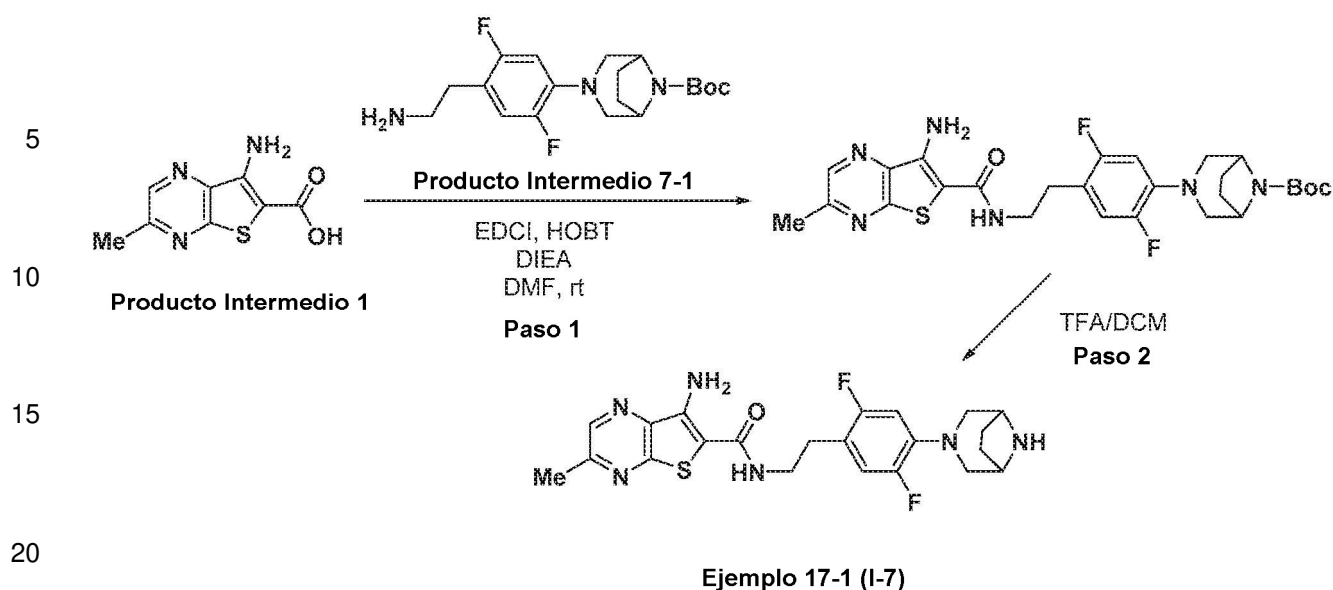
(sal de clorhidrato; 16.9 mg, 48%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 493  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, MeOD):  $\delta$  ppm 8.59 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.33-3.29. (m, 2H), 3.19-3.15 (m 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.70 (s, 3H). 2.46-2.41 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H).

5 Los Ejemplos en la Tabla 7 siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el **Ejemplo 16-1 (I-3)**, usando los precursores sintéticos apropiados.

Tabla 7:

Ejemplo (Comp. N°)	Estructura	MS (ESI, $m/z$ )	$^1H$ NMR
16-2 (I-4) <sup>1</sup>		433	300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ ppm 9.28 (br s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 11.4, 7.5$ Hz, 1H). 3.54-3.32 (m, 2H), 3.19 (br s, 8H), 2.89 - 2.72 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
16-3 (I-5) <sup>2</sup>		459	(300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ ppm 9.37 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.63 (s, 3H). 1.98-1.90 (m, 4H)
16-4 (I-6) <sup>3</sup>		441	(300 MHz, MeOD) $\delta$ ppm 8.59 (s, 1H), 7.16 - 6.92 (m, 3H), 4.14 (br s, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.35 - 2.06 (m, 4H)
<p><sup>1</sup>Condiciones de aislamiento: La mezcla de la reacción del Paso 2 se concentró al vacío para proporcionar un producto que se trituró con éter dietílico. La filtración proporcionó el compuesto del título como la sal de HCl.</p> <p><sup>2</sup>Condiciones de aislamiento: La mezcla de la reacción del Paso 2 se concentró al vacío para proporcionar un producto que se trituró con éter dietílico: MeOH (10:1). La filtración proporcionó el compuesto del título como la sal de HCl.</p> <p><sup>3</sup>Condiciones de aislamiento: La mezcla de la reacción del Paso 2 se concentró al vacío para proporcionar un producto que se trituró con éter dietílico. La filtración proporcionó el compuesto del título como la sal de HCl.</p>			

Ejemplo 17-1 (I-7): *N*-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,5-difluorofenil)-7-amino-3-metilthieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida



25

**Paso 1. 3-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo**

25

30

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 3-[4-(2-aminoetil)-2,5-difluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 8,16 mmol), ácido 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico (2,05 g, 9,80 mmol), EDCI (2,04 g, 10,64 mmol), HOBT (1,32 g, 9,77 mmol), DIEA (3,17 g, 4,27 ml, 24,5 mmol) y DMF (100 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 20° C y luego se vertió en agua (500 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 3-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,4 g, 50%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 559 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Paso 2. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2,5-difluorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida**

40

45

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3-(4-(2-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)etil)-2,5-difluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (2,80 g, 5,01 mmol), diclorometano (50 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 20° C y luego se concentró al vacío. El producto bruto se suspendió con una solución de amoníaco en metanol (7 M; 50 ml). Los sólidos se separaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto bruto purificado por cromatografía en gel de sílice de fase inversa C<sub>18</sub> y eluido con acetonitrilo y una solución de bicarbonato de amonio acuoso (10 mmol/l de concentración de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) (de 0 al 60%). Esto proporcionó N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2,5-difluorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida (1,5 g, 65%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8.64 (s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.65 - 6.72 (m, 1H), 3.55 - 3.63 (m, 4H), 3.06 - 3.10 (m, 2H), 2.74 - 2.79 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.74 - 1.81 (m, 2H), 1.64 - 1.71 (m, 2H).

50

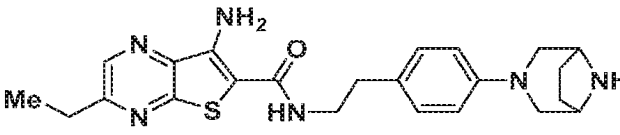
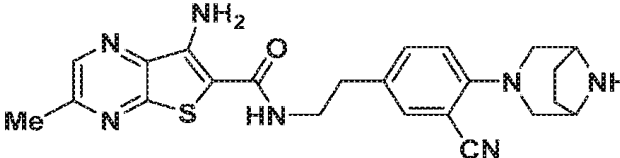
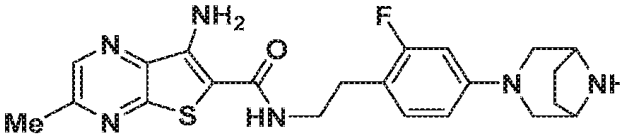
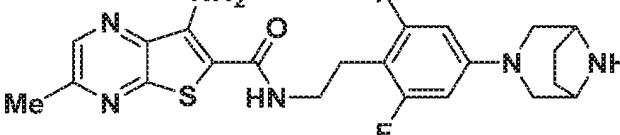
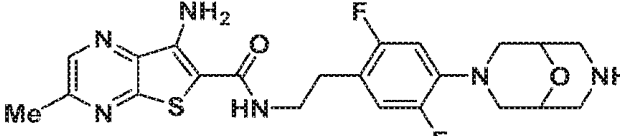
Los Ejemplos en la Tabla 8 siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para el **Ejemplo 17-1 (I-7)**, usando los precursores sintéticos apropiados. Detalles adicionales sobre los métodos sintéticos, así como las condiciones de purificación por HPLC, aparecen debajo de los ejemplos.

55

60

65

Tabla 8:

Ejemplo (Comp. N°)	Estructura	MS (ESI, <i>m/z</i> ) [M+H]	<sup>1</sup> H NMR
5 10 15 17-2 (I-23) <sup>1</sup>		437	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 4.08 - 4.13 (m, 2H), 3.61 - 3.65 (m, 2H), 3.47 - 3.56 (m, 2H), 2.94 - 3.09 (m, 4H), 2.78 - 2.83 (m, 2H), 2.03 - 2.21 (m, 4H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H)
20 25 30 17-3 (I-9) <sup>2</sup>		448	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.47 - 3.58 (m, 4H), 3.28 - 3.31 (m, 2H), 2.99 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.19 - 2.23 (m, 2H), 1.79 - 1.92 (m, 2H)
35 40 17-4 (I-10) <sup>3</sup>		441	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 1H), 6.52 - 6.59 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 3.41 - 3.44 (m, 2H), 2.82 - 2.87 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.85 - 1.94 (m, 4H)
45 50 17-5 (I-11) <sup>4</sup>		459	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ ppm 8.55 (s, 1H); 6.38 - 6.42 (m, 2H); 3.51 - 3.61 (m, 6H); 2.72 - 2.88 (m, 4H); 2.67 (s, 3H); 1.75 - 1.84 (m, 4H)
55 60 17-6 (I-20) <sup>5</sup>		475	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.00 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 6.82 - 6.90 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.33 - 3.48 (m, 5H), 3.05 - 3.22 (m, 4H), 2.92 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)



(continuación)

Ejemplo (Comp. Nº)	Estructura	MS (ESI, m/z) [M+H]	<sup>1</sup> H NMR
5	<p><sup>1</sup><b>Condiciones de purificación de HPLC preparativa:</b> Waters, parámetros de LC: modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 30,0%, conc. final de la bomba B: 35,0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 8 min, Fase A: Agua (10 mmol/l de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Column Longitud: 150 mm, Diámetro interno: 19 mm, Tamaño de partícula: 5 µm. Tamaño de apertura: 130 Å, Temperatura de columna: 25° C, modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p> <p><sup>2</sup><b>Notas:</b> El paso 1 se realizó a 40° C. <b>Condiciones de purificación de HPLC preparativa:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 18,0%, conc. final de la bomba B: 30,0% Flujo total: 20 mL/min, Tiempo: 8 min, Fase A: Agua (10 mmol/l de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: SunFire Prep C18 OBD Longitud de columna: 150 mm, diámetro interno: 19 mm, tamaño de partícula: 5 µm, tamaño de apertura: 130 Å, temperatura de columna: 25° C, modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 nm a 500 nm</p> <p><sup>3</sup><b>Condiciones de purificación de HPLC preparativa:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 30.0%, conc. final de la bomba B: 42.0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 8 min, Fase A: Agua (10 mmol/l de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: XBridge Prep C18 OBD Longitud de columna OBD: 150 mm, diámetro interno: 19 mm, tamaño de partícula: 5 µm, tamaño de apertura: 130 Å, temperatura de columna: 25° C, modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p> <p><sup>4</sup><b>Condiciones de purificación de HPLC preparativa:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 10.0%, conc. final de la bomba B: 55.0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 8 min, Fase A: Agua (10 mmol/l de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: XBridge BEH C18 OBD Prep Longitud de columna: 150 mm, Diámetro interno: 19 mm, Tamaño de partícula: 5 µm, Tamaño de apertura: 130 Å, Temperatura de columna: 25° C, Modelo PDA: SPD-M20A, Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p> <p><sup>5</sup><b>Notas:</b> Los pasos 1 y 2 se realizaron a 30° C. <b>Condiciones de purificación de HPLC preparativa:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 25.0%, conc. final de la bomba B: 55.0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 7 min, Fase A: Agua (0,05% de NH<sub>4</sub>OH), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de la columna: SunFire Prep C18 OBD Prep Column, Longitud: 150 mm, Diámetro interno: 19 mm, Tamaño de partícula: 5 µm, Tamaño de apertura: 130 Å, Temperatura de columna: 25° C, Modelo PDA: SPD-M20A, Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p>		

**Ejemplos 18-1A (I-12) y 18-1B (I-13):** N-((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida (se supone configuración estereoquímica) y N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida (se supone configuración estereoquímica)

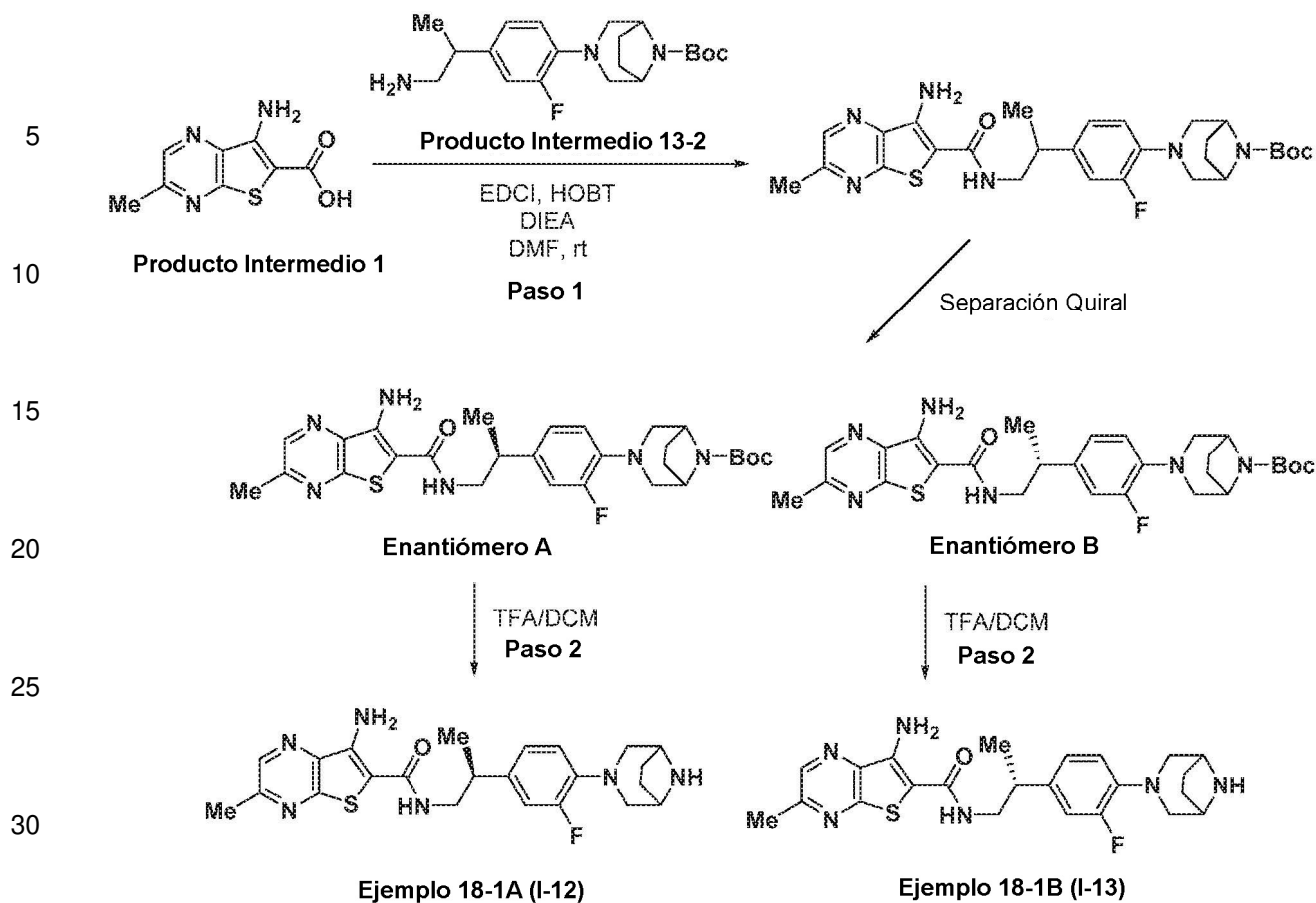
45

50

55

60

65



35 **Paso 1.** 3-(4-((*S*)-1-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)propan-2-il)-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (se supone configuración estereoquímica) y 3-(4-((*R*)-1-(7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)propan-2-il)-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (se supone configuración estereoquímica)

40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3-[4-(1-aminopropan-2-il)-2-fluorofenil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo de metilo (0,120 g, 0,33 mmol), ácido 7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxílico (0,069 g, 0,33 mmol), EDCI (0,082 g, 0,43 mmol), HOBt (0,053 g, 0,39 mmol), DIEA (0,085 g, 0,66 mmol) y DMF (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 20° C y luego se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (PE/EA=1:3). La separación quiral del racemato se logró mediante Chiral-Prep-HPLC usando las siguientes condiciones: Nombre del instrumento: SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, Conc. de inicio de la bomba B: 30,0%, flujo total: 20 ml/min, fase A: hexano (0,1% de DEA); Fase B: IPA-HPLC; Nombre de columna: DAICEL CHIRALPAK IA, Longitud: 25 mm, Diámetro interno: 2 mm, Tamaño de partícula: 5 μm, Temperatura de columna: 20° C, Modelo PDA: SPD-M20A, Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm. Esto proporcionó: **Paso 1, Enantiómero A:** 1° pico de elución (tiempo de retención=22,9 min, 27 mg (15%)) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 555 [M+H]<sup>+</sup>; y **Paso 1, Enantiómero B:** 2° pico de elución (tiempo de retención=24,9 min, 50 mg (27%)) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 555 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **Paso 2. Ejemplo 18-1A (I-12):** *N*-((2*S*)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamida (se supone configuración estereoquímica)

60 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 3-(4-((*S*)-1-(7-amino-3-metil-tieno[2,3-*b*]pirazina-6-carboxamido)propan-2-il)-2-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (enantiómero A, se supone configuración estereoquímica; 0,027 g, 0,05 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 20° C y luego se concentró al vacío. El producto bruto resultante se disolvió en DCM (5 ml) y el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 8 con NH<sub>3</sub>·MeOH (7 M). La mezcla resultante se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: Nombre del instrumento: SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario,

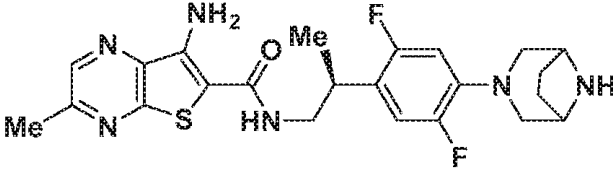
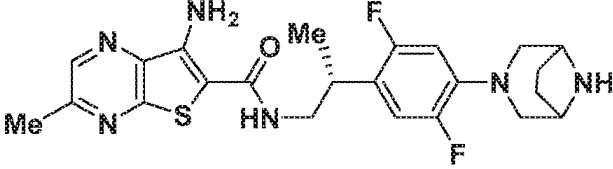
5 conc. de inicio de la bomba B: 25,0%, conc. de final de la bomba B: 42,0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 8 min, Fase A: Agua (10 mmol/l de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: XBridge Prep C18 OBD Longitud de columna: 150 mm, diámetro interno: 19 mm, tamaño de partícula: 5  $\mu\text{m}$ , tamaño de apertura: 130 Å, temperatura de la columna: 25° C, modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 nm a 500 nm. Esto proporcionó N-((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida (se supone configuración estereoquímica, 12 mg, 53%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 455 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 8.56 (s, 1H), 6.85 - 7.02 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 3.22 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 3.10 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.02 - 2.07 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.26 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

10 **Paso 2. Ejemplo 18-1B (I-13): N-(2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-6]pirazina-6-carboxamida (se supone configuración estereoquímica)**

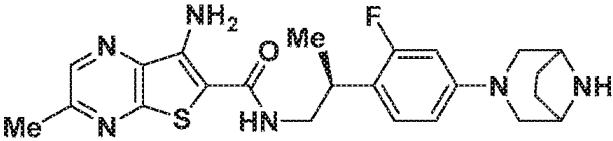
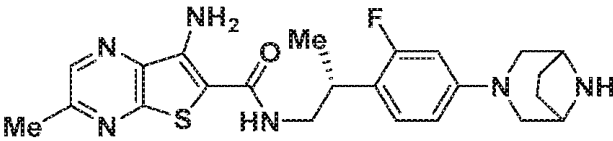
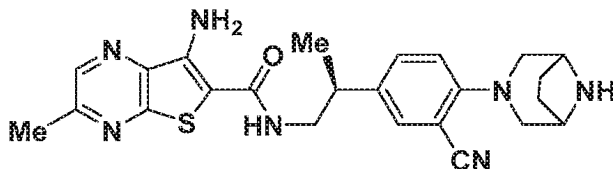
15 El **Ejemplo 18-1B (I-13)** se preparó a partir del Paso 1, Enantiómero B de acuerdo con el procedimiento resumido anteriormente para el **Ejemplo 18-1A (I-12)**. Esto proporcionó el compuesto del título (10 mg, 25%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI,  $m/z$ ): 455 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 6.85 - 7.02 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 3.17 - 3.25 (m, 2H), 3.01 - 3.05 (m, 1H), 2.96 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.98 - 2.06 (m, 2H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 1.26 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

20 Los Ejemplos en la Tabla 9 siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos resumidos anteriormente para los **Ejemplos 18-1A (I-12) y 18-1B (I-13)**, usando los precursores sintéticos apropiados. Detalles adicionales sobre los métodos sintéticos, así como la HPLC quiral (después del paso 1) y las condiciones de purificación de HPLC preparativa aparecen debajo de cada pareja de enantiómeros.

Tabla 9:

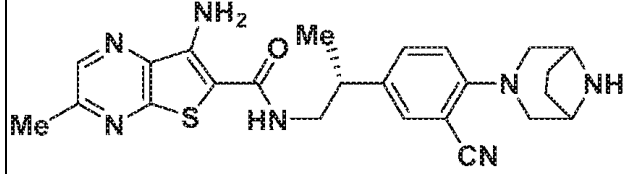
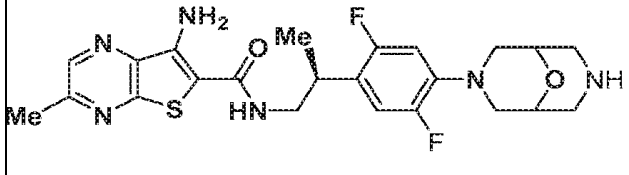
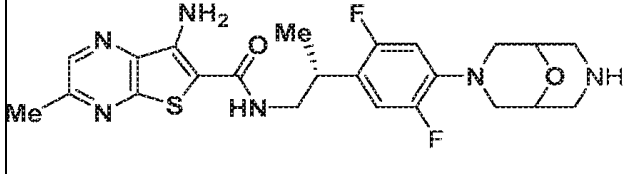
Ejemplo	Estructura	MS (ESI, $m/z$ ) [M+H]	<sup>1</sup> H NMR
18-2A (I-14)		473	(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm 8.57 (s, 1H), 7.06 - 7.10 (m, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 3H), 3.09 - 3.12 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.18 - 2.23 (m, 2H), 2.03 - 2.14 (m, 2H), 1.28 - 1.31 (m, 3H)
18-2B (I-15)		473	(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm 8.55 (s, 1H), 7.06 - 7.10 (m, 1H), 6.67 - 6.71 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 3H), 3.09 - 3.12 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.18 - 2.23 (m, 2H), 2.03 - 2.10 (m, 2H), 1.27 (d, $J$ = 6.8 Hz, 3H)
<p><b>Condiciones de HPLC quiral para el Paso 1:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 50,0%, flujo total: 20 ml/min, fase A: hexano (0,1% de DEA), fase B: etanol, Nombre de columna: (R,R)-WHELK-OI-Kromasil, longitud: 250 mm, Diámetro interno: 5 cm, Tamaño de partícula: 5 <math>\mu\text{m}</math>, Temperatura de columna: 20° C, Modelo PDA: SPD-M20A, Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm</p> <p>Paso 1, Enantiómero <b>A</b>: 1° pico de elución (tiempo de retención=10,3 min, 40 mg, 14%) como un sólido blanco. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 573 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p>Paso 1, Enantiómero <b>B</b>: 2° pico de elución (tiempo de retención=14,5 min, 40 mg, 14%) como un sólido blanco. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 573 [M+H]<sup>+</sup>.</p>			

(continuación)

Ejemplo	Estructura	MS (ESI, $m/z$ ) [M+H]	<sup>1</sup> H NMR
5	<b>Método de purificación de HPLC preparativa para el Paso 2:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 25,0%, conc. final de la bomba B: 48,0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 8 min, Fase A: Agua (10 mmol/l de NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> ), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: XBridge Prep C18 OBD Longitud de columna: 150 mm, diámetro interno: 19 mm, tamaño de partícula: 5 μm, tamaño de apertura: 130 Å, temperatura de columna: 25° C, Modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 mn a 500 nm.		
15		455	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.15 - 7.18 (m, 1H), 6.50 - 6.69 (m, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 3.39 - 3.57 (m, 5H), 2.89 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.78 - 1.90 (m, 4H), 1.23 - 1.35 (m, 3H)
25		455	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 6.50 - 6.69 (m, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 3.39 - 3.57 (m, 5H), 2.87 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.78 - 1.90 (m, 4H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
35	<p><b>Condiciones de HPLC quiral para el Paso 1:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 50%, flujo total: 16 ml/min, fase A: hexano (0,1% de DEA), fase B: EtOH-HPLC, nombre de columna: DAICEL CHIRALPAK IA, longitud: 250 mm, diámetro interno: 20 mm, Tamaño de partícula: 5 μm, temperatura de la columna: 20° C, modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p> <p>Paso 1, Enantiómero <b>A</b>: 1<sup>o</sup> pico de elución (tiempo de retención=12,5 min, 30 mg, 33%) como un sólido blanco. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 555 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p>Paso 1, Enantiómero <b>B</b>: 2<sup>o</sup> pico de elución (tiempo de retención=15,5 min, 50 mg, 56%) como un sólido blanco. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 555 [M+H]<sup>+</sup>.</p>		
50	<p><b>Método de purificación de HPLC preparativa para el Paso 2:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 25,0%, conc. final de la bomba B: 75,0% Flujo total: 30 ml/min, Tiempo: 7 min, Fase A: Agua (10 mmol/l de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: XBridge Prep C18 OBD Longitud de columna: 150 mm Diámetro interno: 19 mm, Tamaño de partícula: 5 μm, Tamaño de apertura: 130 Å, Temperatura de columna: 25° C, Modelo PDA: SPD-M20A, Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p>		
55		462	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 6.97 - 7.05 (m, 1H), 3.50 - 3.54 (m, 2H), 3.38 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 3.05 - 3.13 (m, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.09 - 2.28 (m, 2H), 1.78 - 1.86 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)

65

(continuación)

Ejemplo	Estructura	MS (ESI, $m/z$ ) [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
5 10 15 <b>18-4B (I-19)</b>		462	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.54 (m, 2H), 3.38 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 3.05 - 3.13 (m, 1H), 2.95 - 2.99 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.09 - 2.28 (m, 2H), 1.78 - 1.86 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
20 25 30	<p><b>Notas:</b> El paso 1 se realizó a 40° C. <b>Condiciones de HPLC quiral para el Paso 1:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 50,0%, flujo total: 20 ml/min, fase A: hexano-HPLC, fase B: IPA-HPLC, nombre de columna: columna: DAICEL CHIRAL IA reparada, Longitud: 250 mm, Diámetro interno: 21,2 mm, Tamaño de partícula: 5µm, temperatura de la columna: 20° C, Modelo PDA: SPD-M20A, longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p> <p>Paso 1, Enantiómero <b>A</b>: 1º pico de elución (tiempo de retención=15,4 min, 30 mg, 25%) como un sólido blanco. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 562 [M+H]<sup>+</sup>. Paso 1, Enantiómero <b>B</b>: 2º pico de elución (tiempo de retención=18,3 min, 30 mg, 25%) como un sólido blanco. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 562 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><b>Método de purificación de HPLC preparativa para el Paso 2:</b> Nombre del instrumento: SHIMADZU LC-20AD, Parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 22,0%, conc. final de la bomba B: 37,0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 7 min, Fase A: Agua (10 mmol/l NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: XBridge Prep C18 OBD Longitud de columna: 150 mm, Diámetro interno: 19 mm, tamaño de partícula: 5 µm, tamaño de apertura: 130 Å, temperatura de columna: 25° C, modelo PDA: SPD-M20A. Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p>		
35 40 45 <b>18-5A (I-21)</b>		489	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.79 - 6.84 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.33 - 3.48 (m, 6H), 3.05 - 3.22 (m, 4H), 2.92 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)
50 55 <b>18-5B (I-22)</b>		489	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.79 - 6.84 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.33 - 3.48 (m, 6H), 3.05 - 3.22 (m, 4H), 2.92 - 3.01 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)
60 65	<p><b>Condiciones de HPLC quiral para el Paso 1:</b> SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de inicio de la bomba B: 35,0%, flujo total: 20 ml/min, fase A: hexano: DCM=3: 1, fase B: IPA-HPLC, Nombre de columna: Chiralpak ID-2, Longitud: 25 mm, Diámetro interno: 2 mm, Tamaño de partícula: 5µm, Temperatura de columna: 20° C, Modelo PDA: SPD-M20A, Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p> <p>Paso 1, Enantiómero <b>A</b>: 1º pico de elución (tiempo de retención=13,1 min, 20 mg, 24%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 589 [M+H]<sup>+</sup>. Paso 1, Enantiómero <b>B</b>: 2º pico de elución (tiempo de retención=16,7 min, 21 mg, 25%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES, <math>m/z</math>): 589 [M+H]<sup>+</sup>.</p>		

(continuación)

Ejemplo	Estructura	MS (ESI, m/z) [M+H]	<sup>1</sup> H NMR
5	<p><b>Método de purificación de HPLC preparativa para el Paso 2:</b> Nombre del instrumento: SHIMADZU LC-20AD, parámetros de LC: Modo de bomba: gradiente binario, conc. de la bomba B: 20,0%, conc. final de la bomba B: 55,0% Flujo total: 20 ml/min, Tiempo: 8 min. Fase A: agua (0.05%; NH<sub>4</sub>OH), Fase B: MeCN-HPLC, Nombre de columna: columna SunFire Prep C18 OBD, Longitud: 150 mm, Diámetro interno: 19 mm, Tamaño de partícula: 5 μm, Tamaño de apertura: 130 Å, temperatura de la columna: 25° C, Modelo PDA: SPD-M20A, Longitud de onda: de 190 nm a 500 nm.</p>		

**Ejemplo 19: Ensayo bioquímico: Ensayo de Ubiquitina-Rodamina 110 para la actividad de USP28.**

15 Cada ensayo se realizó en un volumen final de 20 μl en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 20 mM (pH 8,0, (Tris-HCl 1 M, solución pH 8,0; Corning 46-031-CM)), CaCl<sub>2</sub> 2 mM (Solución de cloruro de calcio 1 M; Sigma # 21114) BME 2 mM (2-mercaptoetanol; Sigma 63689-25ML-F), Prionex al 0.01% (filtrado de 0,22 μM, Sigma # G-0411) y Triton X-100 al 0,01%. Las soluciones compuestas de stock se almacenaron a -20° C como 10 mM en DMSO. Hasta 1 mes antes del ensayo, los compuestos de prueba 2 mM se dispensaron previamente en placas de ensayo (negro, volumen bajo; Corning # 3820) y se congelaron a -20° C. Se dejó que las placas de ensayo estampadas previamente alcanzaran la temperatura ambiente el día del ensayo. Para la selección, se dispensaron previamente 100 nl de 2 mM para una concentración de selección final de 10 μM (DMSO<sub>(fc)</sub>=0,5%). Los tiempos de concentración e incubación de la enzima (USP28, constructo de USP28 (USP28-5 (1-1077)-TEV-6<sup>\*</sup>Su; LifeSensors) se optimizaron para la señal máxima al fondo mientras se mantenían las condiciones de velocidad iniciales a una concentración de sustrato fija. La concentración final de la enzima en el ensayo fue de 400 pM. La concentración de sustrato final (Ub-Rh110; Ubiquitina-Rodamina 110, R&D Systems # U-555) fue de 25 nM con [Ub-Rh110]<<Km. Se añadieron 10 μl de 2x enzima a las placas de ensayo (estampadas previamente con el compuesto) simultáneamente con 2 x Ub-Rh110 o se incubaron previamente con USP28 40 minutos antes de la adición de 10 μl de 2 x Ub-Rh110 a las placas del compuesto. Las placas se incubaron apiladas durante 90 minutos a temperatura ambiente antes de leer la fluorescencia en Envision (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; Perkin Elmer) o en PheraSTAR (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; BMG Labtech).

35 Para los estudios de seguimiento, cada ensayo se realizó en un volumen final de 15 μl en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 20 mM (pH 8,0, (Tris-HCl 1 M, solución de pH 8,0; Corning 46-031-CM)), 3 mM BME (2-mercaptoetanol; Sigma 63689-25ML-F), BGG al 0,03% (0,22 μM filtrado, Sigma, G7516-25G) y Triton X-100 al 0,01% (Sigma, T9284-10L). Se dispensaron previamente cantidades de ensayo de nanolitros de una dilución en serie de 3 veces o de 8 puntos o de 10 puntos en DMSO en placas de ensayo (Perkin Elmer, ProxiPlate-384 F Plus, #) para una concentración de prueba final de 25 μM a 11 nM o 25 μM a 1,3 nM, respectivamente. La concentración y tiempos de incubación de la enzima USP28, constructo USP28 (USP28-5 (1-1077)-TEV-6<sup>\*</sup>His; LifeSensors) se optimizaron para la señal máxima de fondo mientras se mantenían las condiciones de velocidad iniciales a una concentración de sustrato fija. La concentración final de la enzima en el ensayo fue de 75 pM. La concentración del sustrato final (Ub-Rh110; Ubiquitina-Rodamina 110, R&D Systems # U-555) fue de 25 nM con [Ub-Rh110]<<Km. Se añadieron 5 μl de enzima 2x a las placas de ensayo (estampadas previamente con el compuesto) preincubadas con USP28 durante 30 minutos y luego se añadieron 5 μl de 2 x Ub-Rh110 a las placas de ensayo. Las placas se incubaron apiladas durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 μl de solución de detención (concentración final de ácido cítrico 10 mM (Sigma, 251275-500G)). La fluorescencia se leyó en Envision (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; Perkin Elmer) o en PheraSTAR (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; BMG Labtech).

**Ejemplo 20: Ensayo bioquímico: Ensayo de Ubiquitina-Rodamina 110 para la actividad de USP25.**

55 El ensayo se realizó a un volumen final de 9 μl en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 20 mM (pH 8,0, (Tris-HCl 1 M, solución pH 8,0; Corning 46-031-CM)), BME 3 mM (2-mercaptoetanol; Sigma 63689-25ML-F), BGG al 0,03% (0,22 μM filtrado, Sigma, G7516-25G) y Triton X-100 al 0,01% (Sigma, T9284-10L). Se dispensaron previamente cantidades de nanolitros de dilución en serie de 10 puntos y 3 veces en DMSO en 1536 placas de ensayo (Corning, # 3724BC) para una concentración de prueba final de 25 μM a 1,3 nM, dosis de arriba a abajo, respectivamente. Enzima USP25, constructo USP25-His6, (Boston Biochem E-546). Los tiempos de concentración e incubación se optimizaron para la señal máxima al fondo mientras se mantenían las condiciones de velocidad iniciales a una concentración de sustrato fija. La concentración final de la enzima en el ensayo fue de 75 pM. La concentración del sustrato final (Ub-Rh110; Ubiquitina-Rodamina 110, R&D Systems # U-555) fue de 25 nM con [Ub-Rh110]<<Km. Se añadieron 3 μl de 2x enzima a las placas de ensayo (estampadas previamente con el compuesto) preincubados con USP25 durante 30 minutos y luego se añadieron 3 μl de 2 x Ub-Rh1 10 a las placas de ensayo. Las placas se incubaron durante 45 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de 3 μl de solución de detención (concentración final de ácido cítrico 10 mM (Sigma, 251275-500G)). La fluorescencia se leyó en Envision (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; Perkin Elmer) o en PheraSTAR (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm;

BMG Labtech).

Para los formatos de ensayo de tanto USP28 como USP25, los datos se informaron como porcentaje de inhibición en comparación con los pocillos de control en base a la siguiente ecuación:  $\%inh = 1 - ((FLU - Ave_{Baja}) / (Ave_{Alta} - Ave_{Baja}))$  donde FLU=Fluorescencia medida, Ave<sub>Baja</sub>=fluorescencia media sin control enzimático (n=16) y Ave<sub>Alta</sub>=fluorescencia media del control de DMSO (n=16). Los valores de IC<sub>50</sub> se determinaron mediante el ajuste de la curva del algoritmo de ajuste logístico estándar de 4 parámetros incluido en el paquete de software de Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Los datos se ajustan utilizando el algoritmo de Levenburg Marquardt.

**Tabla 10:** Actividades de USP28 y USP25 de compuestos de la divulgación en ensayos de USP28 y USP25. +++++ indica un IC<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 0,2 μM, +++ indica un IC<sub>50</sub> de entre aproximadamente 0,2 μM y aproximadamente 2 μM, ++ indica un IC<sub>50</sub> de entre aproximadamente 2 μM y aproximadamente 10 μM, y + indica un IC<sub>50</sub> entre aproximadamente 10 μM y aproximadamente 25 μM. ND indica que los datos no se han determinado.

**TABLA 10:** Ensayos de USP28 y USP25

Compuesto N°	USP28 IC <sub>50</sub>	USP25 IC <sub>50</sub>
I-1	+++	ND
I-2	+++	ND
I-3	++++	ND
I-4	+++	++
I-5	++++	ND

Compuesto N°	USP28 IC <sub>50</sub>	USP25 IC <sub>50</sub>
I-6	++++	++++
I-7	++++	+++
I-9	+++	+++
I-10	++++	+++
I-11	+++	+++

Compuesto N°	USP28 IC <sub>50</sub>	USP25 IC <sub>50</sub>
I-12	+++	++
I-13	+++	++
I-14	++	ND
I-15	++++	++
I-16	+++	+++
I-17	+++	++

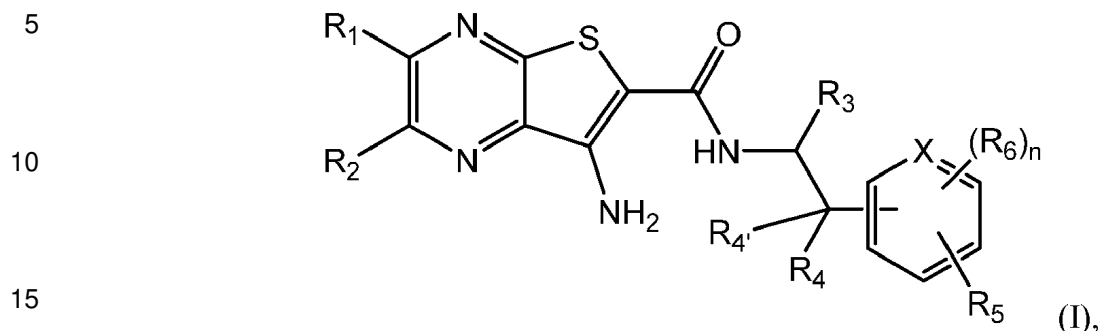
Compuesto N°	USP28 IC <sub>50</sub>	USP25 IC <sub>50</sub>
I-18	++	++
I-19	++	++
I-20	++++	++++
I-21	+++	+++
I-22	+++	+++
I-23	++	+++

**Equivalentes**

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar, usando nada más que experimentación rutinario, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas descritas específicamente en la presente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero y tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 20 X es N o CR<sub>6</sub>;
- R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CN, o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- 25 R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;
- o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos forman un cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>12</sub>;
- R<sub>3</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sub>4</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 30 R<sub>4</sub>' es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)OH, -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo, -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>13</sub>;
- 35 cada R<sub>6</sub> es independientemente en cada aparición H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -OH, -CN, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -OH, y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>14</sub>; o
- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo arilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>15</sub>; o
- 40 dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>); o dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo; dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo arilo; o dos R<sub>6</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo;
- 45 R<sub>7</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- cada R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- cada R<sub>12</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, o -OH;
- 50 cada R<sub>13</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, o -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, y heterocicloalquilo; o
- 55 dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono pueden formar -C(=O) cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espirocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están unidos al mismo átomo forman un espiroheterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub>; o dos R<sub>13</sub> juntos cuando están en átomos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub>; o dos R<sub>13</sub> junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo heterocicloalquilo con puente opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>20</sub> cuando R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, o -N(R<sub>7</sub>)-alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo;
- 60
- 65



cada R<sub>14</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -C(O)-heterocicloalquilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -OH;

5 cada R<sub>15</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, -OH, -CN, -C(O)OH, o C(O)O alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>2</sub> arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada R<sub>20</sub> es independientemente en cada aparición alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o halógeno; o

dos R<sub>20</sub> juntos cuando están unidos al mismo carbono forman -C=(O); y

n es 0, 1, 2 o 3.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CH.

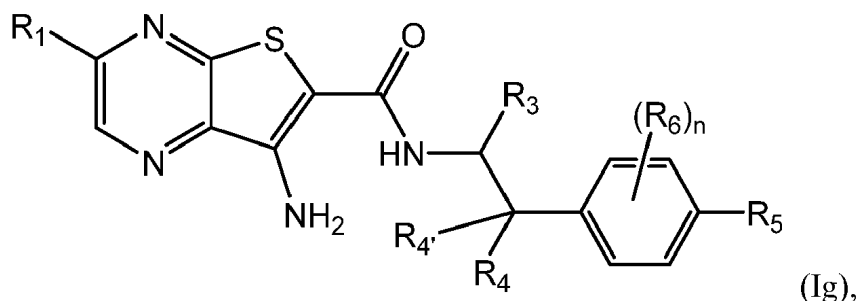
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sub>2</sub> es H o halógeno.

20 4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ig):

20

25

30



o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero y tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>3</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>4</sub> es H o CH<sub>3</sub>.

40 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>4'</sub> es H.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>1</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>6</sub> es halógeno, o -CN.

45 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que (i) n es 0; (ii) n es 1 o 3; (iii) n es 3; (iv) n es 1 o 2; o (v) n es 2.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>2</sub> es H.

50 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que X es CR<sub>6</sub>, R<sub>1</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), o -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>4</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>4'</sub> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

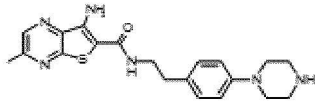
55 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 12, en el que R<sub>5</sub> es -alquileno (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-heterocicloalquilo en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>13</sub>.

14. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

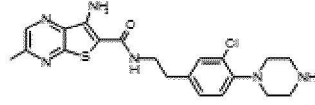
60

65

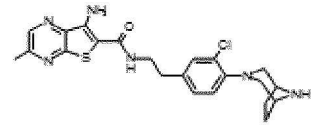
5



I-1. 7-amino-3-metil-N(4-piperazin-1-il)fenetil)tieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

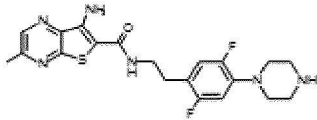


I-2. 7-amino-N-(3-cloro-4-piperazin-1-il)fenetil)t-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

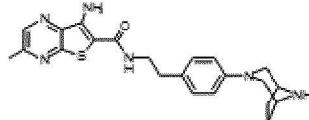


I-3. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-clorofenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

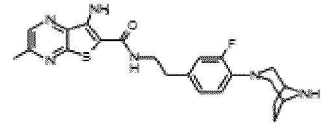
10



I-4. 7-amino-N-(2,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenetil)-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida



I-5. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida



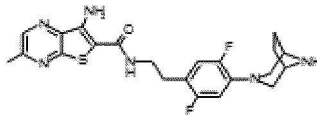
I-6. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

15

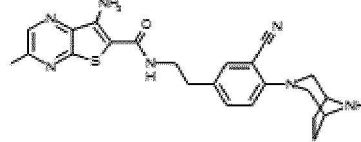
20

25

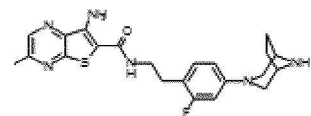
30



I-7. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,5-difluorofenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida



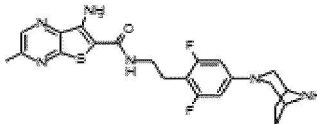
I-9. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-cianofenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida



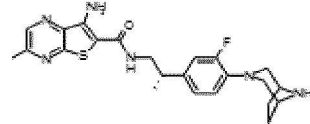
I-10. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-fluorofenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

35

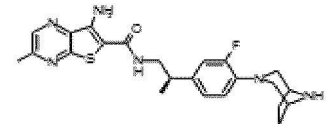
40



I-11. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,6-difluorofenetil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida



I-12. N((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

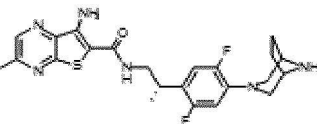


I-13. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

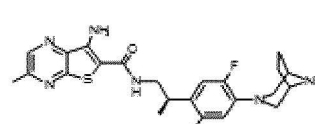
45

50

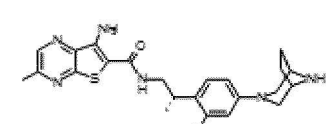
55



I-14. N((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida



I-15. N((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

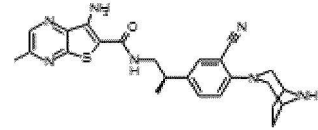
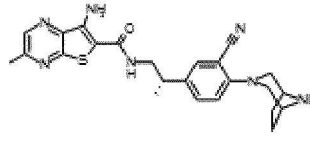
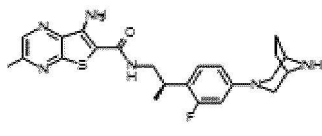


I-16. N((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

60

65

5



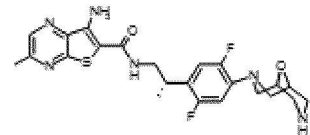
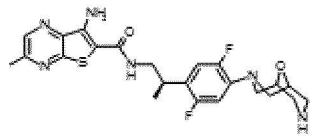
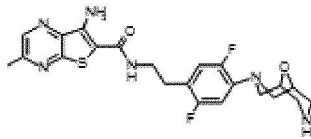
10

I-17. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-fluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

I-13. N-((2S)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-3-cianofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

I-19. N-((2R)-2-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-3-cianofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

15



20

I-20. N-(4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nona-3-yl)-2,5-difluorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

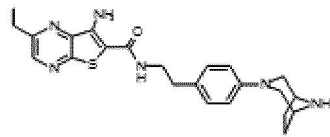
I-21. N-((2R)-2-(4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

I-22. N-((2S)-2-(4-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nona-3-yl)-2,5-difluorofenil)propil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

25

y

30



I-23. N-(4-(3-8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)fenetil)-7-amino-2-etiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

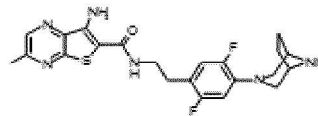
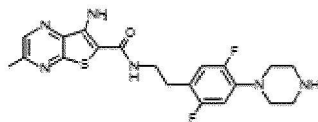
35

40

o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero y tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

45



50

I-4. 7-amino-N(2,5-difluoro-4-(piperazina-1-il)fenetil)-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

I-7. N-(4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2,5-difluorofenil)-7-amino-3-metiltieno[2,3-b]pirazina-6-carboxamida

55

,y

60

o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero y tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

65