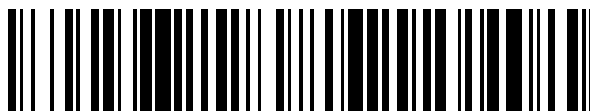


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 046**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/401</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2016 PCT/GB2016/052130**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17009650**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2016 E 16750199 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3322702**

54 Título: **Cianopirrolidinas como inhibidores de DUB para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**14.07.2015 GB 201512270**  
**18.03.2016 GB 201604642**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.07.2020**

73 Titular/es:

**MISSION THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**  
**Babraham Hall, Babraham**  
**Cambridge CB22 3AT, GB**

72 Inventor/es:

**KEMP, MARK;**  
**STOCKLEY, MARTIN y**  
**JONES, ALISON**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 773 046 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

Cianopirrolidinas como inhibidores de DUB para el tratamiento del cáncer

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y métodos para la fabricación de inhibidores de enzimas desubiquitinantes (DUB). En particular, la invención se refiere a la inhibición de la hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCHL1) y de la hidrolasa 30 C-terminal de ubiquitina o peptidasa 30 específica de ubiquitina (USP30). La invención se refiere además al uso de inhibidores de DUB en el tratamiento del cáncer y afecciones que implican disfunción mitocondrial.

**Antecedentes de la invención**

La mención o discusión de un documento aparentemente publicado anteriormente en esta memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

La ubiquitina es una proteína pequeña que consta de 76 aminoácidos que pueden unirse de forma reversible a sustratos proteicos. La ubiquitinación de proteínas regula muchas funciones celulares, incluida la progresión del ciclo celular, la apoptosis, la modificación de los receptores de la superficie celular, la regulación de la transcripción del ADN y la reparación del ADN. Por lo tanto, el sistema de ubiquitina proteasoma se ha implicado en la patogénesis de numerosos estados de enfermedad que incluyen inflamación, infección viral, disfunción metabólica, trastornos del SNC y oncogénesis (Clague et al., *Physiol Rev* 93:1289-1315, 2013). El documento US20120077806 describe compuestos sustituidos con CN como inhibidores de DUB.

La ubiquitina y las proteínas similares a la ubiquitina (Ubl) se escinden de sustratos proteicos mediante isopeptidasas llamadas enzimas desubiquitinantes (DUB). Existen aproximadamente 100 DUB en las células humanas, divididas en subfamilias según la homología de secuencia: hidrolasas C-terminales de ubiquitina (UCH), proteasas específicas de ubiquitina (USP), proteasas tumorales ováricas (OTU), proteasas de dominio Machado-Josephin (MJD), metaloproteasas JAB1/MPN/MOV34 (JAMM) o proteasas específicas de Sentrina (SENP). La familia UCH que consta de UCHL1, UCHL3, UCHL5 y BAP1 son cisteína proteasas que operan a través de un sitio activo tiol. Se cree que las UCH escinden preferentemente sustratos de proteínas pequeñas y participan en el procesamiento y reciclaje de la ubiquitina (Komander et al., *Nat Rev Mol Cell Biol* 10: 550-563, 2009).

UCHL1 es una proteína de 223 aminoácidos cuya expresión normalmente se limita al cerebro, sistema nervioso periférico, ovarios y testículos en mamíferos. Sin embargo, se ha informado de que la expresión de UCHL1 está regulada por incremento en varias afecciones patológicas, incluido el cáncer. Los ratones transgénicos que expresan en exceso UCHL1 son propensos a malignidad, principalmente linfomas y tumores de pulmón, lo que demuestra que UCHL1 es un oncogén (Hussain et al., *Leukemia* 24:1641-1655, 2010). La función oncogénica de UCHL1 está respaldada por una serie de estudios clínicos que demuestran que la expresión de UCHL1 en tumores (incluyendo mama, colorrectal, osteosarcoma y pancreático) está inversamente relacionada con la supervivencia del paciente (Hurst-Kennedy et al., *Biochem Res Int*, 2012, Zheng et al., *Cancer Lett* 359:36-46). Por lo tanto, la inhibición farmacológica de UCHL1 serviría como tratamiento novedoso para tales cánceres.

La ubiquitina es un regulador maestro de la dinámica mitocondrial. Las mitocondrias son orgánulos dinámicos cuyos eventos de biogénesis, fusión y fisión están regulados por la regulación postraduccional a través de la ubiquitinación de muchos factores clave tales como las mitofusinas. Si bien se sabe que ubiquitina ligasas, tales como la parkina, ubiquitan una serie de proteínas mitocondriales, hasta hace poco, las enzimas desubiquitinantes seguían siendo elusivas. La USP30 es una proteína de 517 aminoácidos que se encuentra en la membrana externa mitocondrial. Es la única enzima desubiquitinante que porta una señal de direccionamiento mitocondrial y se ha demostrado que desubiquitina una serie de proteínas mitocondriales. Se ha demostrado que USP30 se opone a la mitofagia mediada por parkina y que la reducción de la actividad de USP30 puede rescatar los defectos mediados por parkina en la mitofagia.

La disfunción mitocondrial se puede definir como una disminución del contenido mitocondrial (mitofagia o biogénesis mitocondrial), como una disminución de la actividad mitocondrial y la fosforilación oxidativa, pero también como una modulación de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por lo tanto, el papel de las disfunciones mitocondriales en una gran cantidad de procesos y patologías del envejecimiento incluye, pero no está limitado a, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple), cáncer, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades psiquiátricas (p. ej., esquizofrenia) y osteoartritis.

Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson afecta a alrededor de 10 millones de personas en todo el mundo (Parkinson's Disease Foundation) y se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Los mecanismos exactos subyacentes a la EP no están claros; sin embargo, la disfunción mitocondrial se aprecia cada vez más como un determinante clave de la susceptibilidad neuronal dopaminérgica en la EP y es una característica de la enfermedad familiar y esporádica, así como del parkinsonismo inducido por toxinas. La parkina es una de varias proteínas que se han relacionado con la EP de inicio temprano. Si bien la mayoría de los casos de EP están relacionados con defectos en la alfa-sinucleína, 10% de los casos de Parkinson están relacionados con

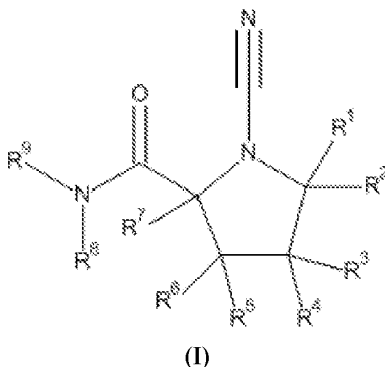
defectos genéticos específicos, uno de los cuales está en la E3 ubiquitina ligasa parkina. La parkina y la proteína quinasa putativa 1 inducida por PTEN (PINK1) colaboran para ubiquitinar las proteínas de la membrana mitocondrial de las mitocondrias dañadas, lo que da como resultado mitofagia. La desregulación de la mitofagia produce un aumento del estrés oxidativo, que se ha descrito como una característica de la EP. Por lo tanto, la inhibición de USP30 podría ser una estrategia potencial para el tratamiento de la EP. Por ejemplo, los pacientes con EP con mutaciones de parkina que conducen a una menor actividad podrían compensarse terapéuticamente mediante la inhibición de USP30.

Se ha informado de que el agotamiento de USP30 aumenta el aclaramiento mitofágico de las mitocondrias y también aumenta la muerte celular inducida por la parkina. También se ha demostrado que USP30 regula la apoptosis dependiente de BAX/BAK independientemente de la expresión en exceso de parkina. El agotamiento de USP30 sensibiliza las células cancerosas a miméticos de BH-3 tales como ABT-737, sin necesidad de expresión de la parkina. Por lo tanto, se ha demostrado un papel antiapoptótico para USP30 y USP30 es, por lo tanto, una diana potencial para la terapia contra el cáncer.

El sistema ubiquitina-proteasoma ha ganado interés como diana para el tratamiento del cáncer luego de la aprobación del inhibidor del proteasoma bortezomib (Velcade®) para el tratamiento del mieloma múltiple. El tratamiento extendido con bortezomib está limitado por su toxicidad asociada y resistencia a los fármacos. Sin embargo, se pronostica que las estrategias terapéuticas que se dirigen a aspectos específicos de la vía ubiquitina-proteasoma aguas arriba del proteasoma, tales como las DUB, se toleran mejor (Bedford et al., Nature Rev 10:29-46, 2011). Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas para inhibir DUB tales como UCHL1, USP30, USP7, USP47, BAP1, UCHL3 o SENP6 para el tratamiento de indicaciones en las que se observa actividad de DUB, incluidas, entre otras, el cáncer. La invención se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. La materia sujeto no cubierta por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención y se describe solo por razones explicativas.

### Compendio de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero en donde:

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^7$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros, o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros;

$R^8$  representa alquilo  $C_1-C_3$

$R^9$  representa un cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, o forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros con  $R^8$ .

Cuando  $R^9$  representa un anillo de cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros o un anillo de heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, o cuando  $R^8$  y  $R^9$  juntos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico o bicíclico, el anillo puede estar sustituido con uno o más  $R^{14}$  que están anclados al anillo a través de Q, en donde cada aparición de  $R^{14}$  representa independientemente un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, y en donde cada aparición de Q se selecciona independientemente entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,  $-NR^{11-}$ ,  $-CONR^{11-}$ ,  $-NR^{11}CO-$ ,  $-NR^{11}CONR^{12-}$ ,  $-CO-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NR^{11-}$ ,  $-NR^{11}SO_2-$ ,

$-NR^{11}SO_2NR^{12-}$ ,  $-NR^{11}C(O)O-$ ,  $-NR^{11}C(O)O^{13-}$  o un grupo -alquilenos  $C_1-C_6$ , -alquilenos( $C_1-C_6$ )oxi o -alquilenos  $C_2-C_6$ .

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>13</sup> representa un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 Cuando R<sup>9</sup> representa un anillo de cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros o un anillo de heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, o cuando R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico o bicíclico, además o como alternativa a la sustitución con R<sup>14</sup>, el anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>, en donde los sustituyentes se seleccionan entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, -OR<sup>11a</sup>, -SR<sup>11a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>COR<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>CONR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -COR<sup>11a</sup>, -C(O)O<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -NR<sup>11a</sup>C(O)O<sup>12a</sup> o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y -alquenido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

10 R<sup>11a</sup>, R<sup>12a</sup> y R<sup>13a</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. Solo la materia sujeto que porta los sustituyentes como se define en la reivindicación 1 forma parte de la invención.

### Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 proporciona una imagen de FLAG-UCHL1 purificada de células de mamífero. La proteína purificada con FLAG o las concentraciones indicadas de BSA se separaron por SDS-PAGE y se tiñeron con Imperial (Pierce Biotechnology).

La Figura 2 es un gráfico que muestra la actividad proteolítica de FLAG-UCHL1 purificada utilizando un ensayo de polarización de fluorescencia. Varios volúmenes de UCHL1 purificada como se indicó se incubaron con un péptido marcado con TAMRA ligado a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.

20 La Figura 3 es un gráfico que muestra la actividad proteolítica de USP30 medida utilizando un ensayo de polarización de fluorescencia. Varios volúmenes de USP30 purificada como se indicó se incubaron con un péptido marcado con TAMRA ligado a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.

### Descripción detallada de la invención

25 Las definiciones y explicaciones siguientes corresponden a los términos tal como se utilizan en todo este documento, incluidas la memoria descriptiva y las reivindicaciones. La referencia a los compuestos como se describe en la presente memoria (p. ej., un compuesto de fórmula (I)), incluye la referencia a la fórmula (I), incluyendo cualquier realización subgenérica de la misma, por ejemplo, las fórmulas (II), (III), (IIIa), (IV) y (V).

30 Cuando se ha hecho referencia a cualquier grupo de los compuestos de fórmula (I) como opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sustituido (como se describe en las reivindicaciones) o no sustituido. La sustitución puede ser con uno o más de los sustituyentes especificados que pueden ser iguales o diferentes. Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionarán para evitar cualquier combinación estéricamente indeseable.

35 En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, un grupo sustituyente (o conector) alquilo, alquileo, alcoxi, alquenoilo, alquenoilo o alquinoilo o un radical alquilo, alquenoilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Las cadenas de alquilo, alquileo y alquenoilo también pueden incluir heteroátomos intermedios tales como oxígeno.

40 Alquilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado que tiene átomos de carbono x-y que puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Ramificado" significa que está presente en el grupo al menos un punto de ramificación de carbono. Por ejemplo, terc-butilo e isopropilo son ambos grupos ramificados. Los ejemplos de los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

45 Un grupo o radical alquileo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> puede ser lineal o ramificado y se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente que tiene un átomo de hidrógeno menos de alquilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> como se definió anteriormente. Los ejemplos de los grupos alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, metilmetileno y dimetilmetileno.

50 Alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquenoilo incluyen etenilo, propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,2-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, y 1-hexadienilo.

Alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los ejemplos de grupos alquenoilo incluyen etinilo, propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 1-hexinilo.

Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a un grupo o parte de un grupo que tiene un grupo alquilo -O-C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> según la definición de

alquilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> anterior. Los ejemplos de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

5 Un grupo o radical alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi puede ser lineal o ramificado y se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente que tiene un átomo de hidrógeno menos de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi incluyen metilenoxi, etilenoxi, n-propilenoxi y n-butilenoxi.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a átomos de cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "oxo" significa =O.

10 Para evitar dudas, se entenderá que un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros, o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros como se define según R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>14</sup> no incluye ninguna estructura anular inestable o, en el caso de sistemas anulares heteroarílicos y heterocíclicos, ningún enlace O-O, O-S o S-S. Los sistemas anulares pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Un sustituyente, si está presente, se puede anclar a cualquier átomo del anillo adecuado que puede ser un átomo de carbono o, en el caso de sistemas anulares heteroarílicos y heterocíclicos, un heteroátomo. La sustitución en un anillo también puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de la sustitución. Por ejemplo, la sustitución en un anillo de fenilo puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de sustitución de carbono a nitrógeno, dando como resultado un anillo de piridina.

15 "Cicloalquilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" se refiere a un grupo hidrocarbonado no aromático monocíclico o bicíclico de x-y átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> se refiere a un anillo hidrocarbonado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y decahidronaftalenilo.

20 Un grupo/radical "arilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico que comprende al menos un grupo aromático, por ejemplo, que tiene hasta 10 miembros anulares que son átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Los anillos bicíclicos pueden ser anillos aromáticos fusionados donde ambos anillos son aromáticos, por ejemplo, naftalenilo, o pueden ser anillos fusionados donde uno de los anillos no es aromático, por ejemplo, tetrahidronaftilo.

25 Los grupos "heteroarilo" pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los anillos bicíclicos pueden ser anillos aromáticos fusionados donde ambos anillos son aromáticos o pueden ser anillos fusionados donde uno de los anillos no es aromático. En casos donde R<sup>9</sup> es un anillo de heteroarilo, el anillo anclado al nitrógeno de la amida puede ser un anillo aromático que puede fusionarse con un anillo aromático o no aromático adicional. En casos donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo de heteroarilo que incorpora el nitrógeno de la amida, el anillo puede fusionarse con un anillo aromático o no aromático adicional. Los anillos de heteroarilo comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando el heteroátomo es nitrógeno, puede oxidarse. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinano, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tetrahydrofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, indolinilo, isoindolinilo, triazinilo, piridazinilo, dihidropiridinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo y pirrolopirazinilo.

30 Los grupos "heterociclilo" también pueden ser monocíclicos o comprender dos o más anillos fusionados que pueden estar saturados o parcialmente insaturados que comprenden 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. En casos donde R<sup>9</sup> es un anillo de heterociclilo bicíclico, el anillo anclado al nitrógeno de la amida puede ser un anillo no aromático que puede fusionarse a un anillo aromático o no aromático adicional. En casos donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo de heterociclilo que incorpora el nitrógeno de la amida, el anillo puede fusionarse con un anillo aromático o no aromático adicional. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofurano (p. ej., 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano), 4,5-dihidro-1H-maleimido, dioxolano, morfolinilo, oxazolidínilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropirano, (p. ej. 3,4-dihidropirano, 3,6-dihidropirano), homopiperazinilo, dioxano, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, piridazinilo, 4H-quinolizínilo, quinuclínilo, tetrahydropirano, tetrahydropiridinilo, tetrahydropirimidinilo, tetrahydrothiophenilo, tetrametilensulfóxido, tiazolidínilo, hidantoinilo, benzopirano, tetrahydrotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, benzomorfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y tetrahydropirrolopirazolilo.

35 "Opcionalmente sustituido" como se aplica a cualquier grupo significa que dicho grupo puede, si se desea, estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para radicales "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos" incluyen halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, amino, nitro o SF<sub>5</sub> (un mimético conocido de NO<sub>2</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, alquénil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, acil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, diacil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilo, carbamoilo, monocarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, dicarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o

5 cualquiera de los anteriores en los que un radical hidrocarbilo está sustituido por halo. En ciertos casos, los sustituyentes opcionales para alquilo, alcoxi, alqueno, alqueno, alqueno o alqueno se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>. En ciertos casos, los sustituyentes opcionales para los anillos de cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro, SF<sub>5</sub>, alquilo o alcoxi en el que el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En los grupos que contienen un átomo de oxígeno, como hidroxilo y alcoxi, el átomo de oxígeno se puede reemplazar con azufre para formar grupos como tio (SH) y tioalquilo (S-alquilo). Los sustituyentes opcionales por lo tanto incluyen grupos tales como S-metilo. En los grupos tioalquilo, el átomo de azufre se puede oxidar adicionalmente para formar un sulfóxido o sulfona y, por lo tanto, los sustituyentes opcionales, por lo tanto, incluyen grupos tales como S(O)-alquilo y S(O)<sub>2</sub>-alquilo.

Los grupos sustituidos incluyen, por ejemplo, Br, Cl, F, CN, Me, Et, Pr, OMe, OEt, OPr, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, ciclopropilo, fenilo, etc. En el caso de los grupos arilo, las sustituciones pueden estar en forma de anillos de átomos de carbono adyacentes en el anillo de arilo, por ejemplo, acetales cíclicos tales como O-CH<sub>2</sub>-O.

15 El término "tratar" o "tratando" o "tratamiento" incluye la profilaxis y los medios para mejorar, aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas, ya sea de forma temporal o permanente, o para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno o afección mencionados. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de seres humanos y animales no humanos.

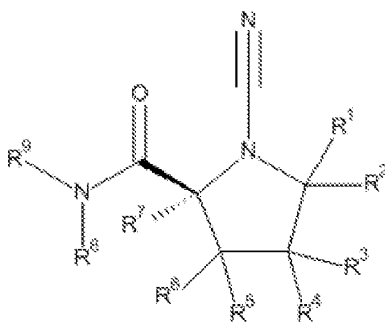
20 La dosis del compuesto es la cantidad eficaz para prevenir la aparición de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno que padece el paciente. Por "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" se entiende la cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, lo que da como resultado una prevención o tratamiento eficaces del trastorno. La prevención del trastorno se manifiesta al retrasar la aparición de los síntomas del trastorno en un grado médicamente significativo. El tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución de los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la recurrencia de los síntomas del trastorno.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de adición (por ejemplo, fosfatos, nitratos, sulfatos, boratos, acetatos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos e hidroháluros), sales derivadas de bases orgánicas (tales como litio, potasio y sodio), sales de aminoácidos (tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, cisteína, metionina y prolina), bases inorgánicas (tales como trietilamina, hidróxido, colina, tiamina y N,N'-diacetiletildiamina). Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención.

35 Los métodos generales para la producción de sales son bien conocidos por el experto en la técnica. Tales sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo, mediante reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas convencionales (p. ej., a vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también se pueden preparar intercambiando un contraión de un compuesto en forma de sal por otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

40 Cuando los compuestos de la invención existen en diferentes formas enantioméricas y/o diastereoisoméricas, la invención se refiere a estos compuestos preparados como mezclas isoméricas o racematos, ya estén presentes en una forma ópticamente pura o en forma de mezclas con otros isómeros. Los enantiómeros difieren solo en su capacidad para rotar la luz polarizada en un plano en cantidades iguales en direcciones opuestas y se denotan como formas (+) / (S) o (-) / (R) respectivamente. Los enantiómeros o isómeros individuales se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como la resolución óptica de productos o intermedios (p. ej., separación cromatográfica quiral, por ejemplo, HPLC quiral, o un enfoque de síntesis asimétrica). De manera similar, cuando los compuestos de la invención existen como formas tautoméricas alternativas, p. cetona/enol, amida/ácido imídico, la invención se refiere a los tautómeros individuales de forma aislada, y a mezclas de los tautómeros en todas las proporciones.

50 Se incluye en la presente memoria el compuesto según la fórmula (II)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

### Isótopos

- 5 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), y  $^3\text{H}$  (T). Del mismo modo, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ . Los ejemplos de los isótopos incluyen  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$  y  $^{35}\text{S}$ .
- 10 De manera análoga, una referencia a un grupo funcional concreto también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo también cubre variaciones en las que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo están en forma de un isótopo de deuterio o tritio, p. ej. como en un grupo etilo en el que los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo). El deuterio puede ser referido en todo momento como "deuterio".
- 15

Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, los compuestos pueden contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

- 20 Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos, es decir  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de los medios de detección listos. La sustitución por isótopos más pesados, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto puede ser preferida en algunas circunstancias. La sustitución por isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar mediante mecanismos convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones que se acompañan utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.
- 25
- 30

### Formas cristalinas y amorfas

- Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma cristalina o amorfa y algunas de las formas cristalinas pueden existir como polimorfos, que se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar utilizando una serie de técnicas analíticas convencionales, que incluyen, entre otras, espectros infrarrojos, espectros Raman, difracción de rayos X de polvo, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico y resonancia magnética nuclear en estado sólido.
- 35

- Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona un compuesto según cualquiera de las realizaciones descritas en una forma cristalina. El compuesto puede ser de 50% a 100% cristalino, y más concretamente es al menos 50% cristalino, o al menos 60% cristalino, o al menos 70% cristalino, o al menos 80% cristalino, o al menos 90% cristalino, o al menos 95% cristalino, o al menos 98% cristalino, o al menos 99% cristalino, o al menos 99,5% cristalino, o al menos 99,9% cristalino, por ejemplo 100% cristalino. El compuesto puede estar alternativamente en forma amorfa.
- 40

- La invención descrita en la presente memoria se refiere no obstante a todas las formas cristalinas, solvatos e hidratos de cualquiera de los compuestos descritos, así preparados. En la medida en que cualquiera de los
- 45

compuestos descritos en la presente memoria tenga centros ácidos o básicos tales como carboxilatos o grupos amino, todas las formas de sal de dichos compuestos se incluyen en la presente memoria. En el caso de usos farmacéuticos, la sal se debe considerar como una sal farmacéuticamente aceptable.

5 La invención se refiere a cualquier solvato de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son los solvatos formados por la incorporación a la estructura en estado sólido (p. ej., estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (denominado a continuación, disolvente solvatante). Los ejemplos de tales disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar recristalizando los compuestos de la invención con un disolvente o una mezcla de disolventes que contienen el disolvente solvatante. Se puede determinar si se ha formado o no un solvato en cualquier caso dado sometiendo los cristales del compuesto a análisis utilizando técnicas bien conocidas y convencionales tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalografía de rayos X.

15 Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos concretos pueden ser hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos. Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos utilizados para prepararlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc de West Lafayette, IN, EE. UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

20 La invención se refiere a derivados farmacéuticamente funcionales de compuestos como se definen en la presente memoria, que incluyen derivados éster y/o derivados que tienen, o proporcionan, la misma función y/o actividad biológica que cualquier compuesto relevante de la invención. Por lo tanto, para los fines de esta invención, el término también incluye profármacos de compuestos como se define en la presente memoria.

25 El término "profármaco" de un compuesto relevante incluye cualquier compuesto que, después de la administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad detectable experimentalmente, y en el plazo de un tiempo predeterminado (p. ej., en el plazo de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, de una vez a cuatro veces al día).

30 Los profármacos de los compuestos se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, *in vivo* cuando dicho profármaco se administre a un sujeto mamífero. Las modificaciones típicamente se logran sintetizando el compuesto parental con un sustituyente profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente. (Los profármacos no forman parte de la invención).

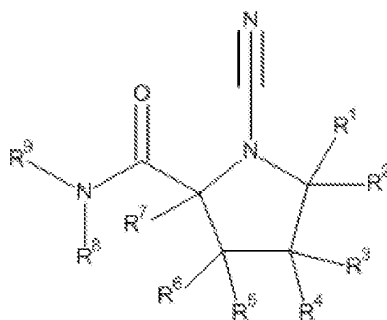
35 Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados N-acilo y bases de tipo N-Mannich. Se puede encontrar información general sobre profármacos, p. ej. en "Design of Prodrugs" de Bundegaard, H. pág. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

40 Los compuestos de la invención pueden metabolizarse *in vivo*. Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "metabolitos" se refiere a todas las moléculas obtenidas a partir de cualquiera de los compuestos según la presente invención en una célula u organismo, preferiblemente mamífero. Preferiblemente, el término se refiere a moléculas que difieren de cualquier molécula que esté presente en cualquiera de tales células u organismos en condiciones fisiológicas (Los metabolitos no forman parte de la invención).

45 Un tratamiento definido en la presente memoria se puede aplicar como una terapia única que puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Además, los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar combinados con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de afecciones asociadas con el cáncer, incluidas terapias de moléculas pequeñas o terapias basadas en anticuerpos.

La descripción incluye compuestos que tienen la fórmula (I)





(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

- 5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

- 10 R<sup>8</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con R<sup>9</sup> en donde el anillo opcionalmente comprende uno o más heteroátomos adicionales, opcionalmente seleccionados entre N, O y S;

R<sup>9</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o R<sup>9</sup> forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup> en donde el anillo opcionalmente comprende uno o más heteroátomos adicionales, opcionalmente seleccionados entre N, O y S.

- 15 En una realización, R<sup>9</sup> puede representar un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros), en donde el anillo está opcionalmente sustituido. El anillo puede ser monocíclico o bicíclico.

En otra realización, R<sup>9</sup> representa un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

- 20 En una realización alternativa, R<sup>9</sup> representa un anillo de heteroarilo o arilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

- 25 Cuando R<sup>9</sup> representa un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, el anillo se puede seleccionar entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepamilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropirranilo, benzotiazolilo, fenilo, oxadiazolilo, triazolilo y tiazolilo.

- 30 Cuando R<sup>9</sup> representa un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, el anillo se puede seleccionar entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepamilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropirranilo, benzotiazolilo, fenilo, oxadiazolilo y triazolilo.

En una realización, el anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros o el anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros de R<sup>9</sup> se selecciona entre tiazolilo, benzotiazolilo o isoxazolilo. En una realización adicional, R<sup>9</sup> es tiazolilo.

- 35 En una realización, el anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros o el anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros de R<sup>9</sup> es tiazolilo o benzotiazolilo, por ejemplo, tiazol-2-ilo o benzotiazol-2-ilo.

Cuando R<sup>9</sup> representa un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, R<sup>8</sup> puede ser metilo o etilo.

- 40 En una realización, R<sup>9</sup> forma un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros (5, 6, 7, 8, 9 o 10) opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, en donde el anillo comprende opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En una realización, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que está

opcionalmente sustituido.

En otra realización, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido.

5 En una realización concreta, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> junto con el nitrógeno al que están anclados forman un anillo bicíclico de 9 miembros. El anillo bicíclico puede ser un anillo de pirrolidina de 5 miembros, que incorpora el nitrógeno al que están unidos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, fusionado a un anillo aromático de 6 miembros. El anillo de arilo de 6 miembros puede ser fenilo o un anillo de heteroarilo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. El anillo bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>10</sup> y/o uno o más sustituyentes R<sup>14</sup> como se define en la presente memoria.

10 En una realización, el anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros formado por R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona entre isoindolinilo, indolinilo, benzomorfolinilo, pirrolopiridinilo, tetrahidropirrolopirazolilo y tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo, indolin-lilo o benzomorfolin-1-ilo.

15 En una realización, el anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros formado por R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona entre isoindolinilo, indolinilo, benzomorfolinilo, pirrolopiridinilo y tetrahidropirrolopirazolilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo, indolin-lilo o benzomorfolin-1-ilo.

En una realización, el anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros formado por R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona entre isoindolinilo, indolinilo y benzomorfolinilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo, indolin-lilo o benzomorfolin-1-ilo.

20 Cuando R<sup>9</sup> representa un anillo, o cuando R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo, el anillo puede estar sustituido con R<sup>14</sup> y/o uno o más de R<sup>10</sup>, en donde R<sup>14</sup> está anclado al anillo a través de Q. Preferiblemente, el anillo está al menos sustituido con R<sup>14</sup>, a través de Q. El anillo puede estar sustituido con más sustituyentes R<sup>14</sup> a través de Q. Cuando el anillo está sustituido con más de un R<sup>14</sup>, a través de Q, cada aparición de R<sup>14</sup> y Q puede ser igual o diferente. En una realización, cuando R<sup>9</sup> representa un anillo, o cuando R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo, el anillo se sustituye con uno o dos R<sup>14</sup> sustituyentes. El anillo puede estar sustituido con un sustituyente R<sup>14</sup>. Alternativamente, el anillo puede estar sustituido con dos sustituyentes R<sup>14</sup> que pueden ser iguales o diferentes. La sustitución con R<sup>14</sup> siempre es a través de Q.

25 Cada R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, -OR<sup>11a</sup>, -SR<sup>11a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>COR<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>CONR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -COR<sup>11a</sup>, -C(O)O<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -NR<sup>11a</sup>C(O)O<sup>12a</sup>, o un grupo -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

R<sup>11a</sup>, R<sup>12a</sup> y R<sup>13a</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

Q se puede seleccionar entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -NR<sup>11</sup>-, -CONR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>CO-, -NR<sup>11</sup>CONR<sup>12</sup>-, -CO-, -C(O)O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>11</sup>C(O)O-,

35 -NR<sup>11</sup>C(O)O<sup>13</sup>- o un grupo -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi opcionalmente sustituido o -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y R<sup>13</sup> representa un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

40 En casos donde el anillo representado por R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> juntos, se sustituye con R<sup>14</sup> y/o uno o más R<sup>10</sup>, la sustitución en el anillo también puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de la sustitución.

R<sup>14</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros.

45 En una realización, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En una realización, R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, metilo o metilo sustituido y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. Los sustituyentes opcionales para el alquilo se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.

50 En una realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En una realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, metilo o metilo sustituido y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno

independientemente hidrógeno. Los sustituyentes opcionales para el alquilo se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.

5 En una realización, R<sup>3</sup> representa un átomo de halógeno. En una realización, R<sup>3</sup> representa F. En una realización, R<sup>3</sup> representa ciano. En una realización, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En una realización, R<sup>3</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>3</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., OMe u OEt). En una realización, R<sup>3</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros. En una realización, R<sup>3</sup> representa un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>3</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido. En una  
10 realización, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un arilo de 6 miembros y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. Los sustituyentes opcionales para el alquilo y el alcoxi se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.

15 En una realización, R<sup>4</sup> representa un átomo de halógeno. En una realización, R<sup>4</sup> representa F. En una realización, R<sup>4</sup> representa ciano. En una realización, R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En una realización, R<sup>4</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>4</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., OMe u OEt). En una realización, R<sup>4</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>4</sup> representa un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>4</sup> representa fenilo  
20 opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un arilo de 6 miembros y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. Los sustituyentes opcionales para el alquilo y el alcoxi se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.

25 En una realización, cuando R<sup>3</sup> es distinto de hidrógeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. En otra realización, cuando R<sup>4</sup> es distinto de hidrógeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. En una realización adicional, cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no son ambos hidrógeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, por ejemplo, cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos un átomo de halógeno, tal como F.

30 En una realización, R<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno. En una realización, R<sup>5</sup> representa F. En una realización, R<sup>5</sup> representa ciano. En una realización, R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En una realización, R<sup>5</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>5</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., OMe u OEt). En una realización, R<sup>5</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>5</sup> representa un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>5</sup> representa fenilo  
35 opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un arilo de 6 miembros y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. Los sustituyentes opcionales para el alquilo y el alcoxi se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.

40 En una realización, R<sup>6</sup> representa un átomo de halógeno. En una realización, R<sup>6</sup> representa F. En una realización, R<sup>6</sup> representa ciano. En una realización, R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En una realización, R<sup>6</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>6</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., OMe u OEt). En una realización, R<sup>6</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>6</sup> representa un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>6</sup> representa fenilo  
45 opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un arilo de 6 miembros y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. Los sustituyentes opcionales para el alquilo y el alcoxi se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.

50 En una realización, cuando R<sup>5</sup> es distinto de hidrógeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. En otra realización, cuando R<sup>6</sup> es distinto de hidrógeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. En una realización adicional, cuando R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no son ambos hidrógeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, por ejemplo, cuando R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos un átomo de halógeno, tal como F.  
55

60 En una realización, R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En una realización, R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, metilo o metilo sustituido y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno. Los sustituyentes opcionales para el alquilo se pueden seleccionar entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.

- En una realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un anillo de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros no sustituido, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.
- En otra realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>.
- En una realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno hidrógeno.
- Cada R<sup>10</sup> representa independientemente un átomo de halógeno, oxo, ciano, -OR<sup>11a</sup>, -SR<sup>11a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>COR<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>CONR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -COR<sup>11a</sup>, -C(O)O<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -NR<sup>11a</sup>C(O)O<sup>12a</sup>, o un grupo -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o -alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.
- En una realización, cada R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), oxo, ciano, -OR<sup>11a</sup>, -SR<sup>11a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>COR<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>CONR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -COR<sup>11a</sup>, -C(O)O<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -NR<sup>11a</sup>C(O)O<sup>12a</sup>, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido.
- En otra realización, cada R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente entre un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), oxo, ciano, -OR<sup>11a</sup> (p. ej., hidroxilo), -SR<sup>11a</sup> (p. ej., SH), -NO<sub>2</sub> (o el SF<sub>5</sub> mimético), -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup> (p. ej., amino o N,N-dimetilamino), -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup> (p. ej., amido), -NR<sup>11a</sup>COR<sup>12a</sup> (p. ej., N-acetilo), -NR<sup>11a</sup>CONR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, COR<sup>11a</sup> (p. ej., acetilo), -C(O)O<sup>11a</sup> (p. ej., metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), -SO<sub>2</sub>R<sup>11a</sup> (p. ej., metilsulfonilo), -SO<sub>2</sub>NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup> (p. ej., dimetilaminosulfonilo), -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>NR<sup>11a</sup>C(O)O<sup>12a</sup> o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej., propilo, isopropilo o terc-butilo) o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (p. ej., metilo o etilo o CF<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej., metoxi o metoximetilo) o un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej., vinilo).
- En otra realización, cada R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, por ejemplo -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe o -CONHEt.
- En una realización adicional, cada R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por ejemplo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, por ejemplo -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe o -CONHEt. En otra realización adicional, cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre metilo, etilo, ciano y flúor.
- En particular, cuando R<sup>9</sup> es tiazol, cada R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente entre metilo, etilo, ciano y flúor.
- Más concretamente, cuando R<sup>9</sup> es tiazol, cada R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente entre metilo, etilo y ciano.
- R<sup>11a</sup>, R<sup>12a</sup> y R<sup>13a</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituidos.
- Q representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -NR<sup>11-</sup>, -CONR<sup>11-</sup>, -NR<sup>11</sup>CO-, -NR<sup>11</sup>CONR<sup>12-</sup>, -CO-, -C(O)O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11-</sup>, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12-</sup>, -NR<sup>11</sup>C(O)O-, -NR<sup>11</sup>C(O)O<sup>13-</sup> o un grupo alquileno -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi opcionalmente sustituido o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.
- En una realización, Q se puede seleccionar entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -NR<sup>11-</sup>, -CONR<sup>11-</sup>, -NR<sup>11</sup>CO-, -NR<sup>11</sup>CONR<sup>12-</sup>, -CO-, -C(O)O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11-</sup>, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12-</sup>, -NR<sup>11</sup>C(O)O-, -NR<sup>11</sup>C(O)O<sup>13-</sup>, o un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)oxi o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)oxi opcionalmente sustituido o un grupo alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido.
- En una realización adicional, Q representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (p. ej., metileno, etileno o propileno lineal o ramificado) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)oxi.

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituidos, y R<sup>13</sup> representa alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituidos.

5 En una realización, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> R<sup>13</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (p. ej., metilo o etilo). R<sup>13</sup> puede representar alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (p. ej., metileno o etileno).

10 En una realización, R<sup>14</sup> representa un anillo de cicloalquilo o heterociclilo monociclo o bicíclico de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) o un anillo de heteroarilo o arilo 5 a 10 miembros (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros), tal como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, imidazopiridinilo, fenilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirazinilo y benzodioxolilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

15 En una realización, R<sup>14</sup> representa un anillo de cicloalquilo o heterociclilo monociclo o bicíclico de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros (p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 metil), tal como morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxadiazolilo y triazolilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos.

20 R<sup>14</sup> se puede seleccionar entre fenilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazolilo, ciclopropilo, tetrahidrofurano, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazinilo, imidazopiridinilo, benzodioxolilo, triazolilo, imidazolilo, quinolinilo, benzodioxolilo e indazolilo.

R<sup>14</sup> se puede seleccionar entre fenilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazolilo, ciclopropilo, tetrahidrofurano, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazinilo, imidazopiridinilo, benzodioxolilo, triazolilo e imidazolilo.

25 En otra realización, R<sup>14</sup> representa un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. El anillo se puede seleccionar entre fenilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo o pirazinilo sustituidos o no sustituidos.

En otra realización, R<sup>14</sup> representa un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. El anillo se puede seleccionar entre fenilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o pirazinilo sustituidos o no sustituidos.

30 En otra realización, R<sup>14</sup> representa un anillo de heteroarilo o arilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el anillo puede ser indolinilo, quinolinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirazinilo, benzodioxolilo o indazolilo sustituidos o no sustituidos.

35 En otra realización, R<sup>14</sup> representa un anillo de heteroarilo o arilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el anillo puede ser indolinilo, quinolinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirazinilo o benzodioxolilo sustituidos o no sustituidos.

En otra realización, R<sup>14</sup> representa un anillo de heteroarilo o arilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el anillo puede ser indolinilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, R<sup>14</sup> representa pirazolilo sustituido o no sustituido.

40 En una realización, cuando R<sup>9</sup> representa un anillo, o cuando R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un anillo, el anillo se sustituye con dos sustituyentes R<sup>14</sup>. En particular, uno de los anillos R<sup>14</sup> puede ser un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido y el otro anillo R<sup>14</sup> puede ser un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En una realización concreta, cada anillo R<sup>14</sup> no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes como se define a continuación.

45 R<sup>14</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, -OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COR<sup>15</sup>, -C(O)O<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)O<sup>16</sup>, o un grupo -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido,

50 -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi opcionalmente sustituido, -alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o -alqueniileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi o

-alqueniileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido está anclado a un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos.

5 En una realización, R<sup>14</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, -OR<sup>16</sup>, -SR<sup>15</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COR<sup>15</sup>, -C(O)O<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NR<sup>15</sup>C(O)O<sup>16</sup>, o un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido o -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

R<sup>14</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etilo, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietoxi, propoxi, OCF<sub>3</sub>, C(O)NHMe, NHC(O)Me, NMeC(O)Me, NMeS(O)<sub>2</sub>Me, S(O)<sub>2</sub>Me, NH<sub>2</sub>, NHMe y N(Me)<sub>2</sub>.

10 R<sup>14</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, CF<sub>3</sub>, metoxi, C(O)NHMe, NHC(O)Me, NH<sub>2</sub>, NHMe y ciclopropilo.

15 En todos los casos descritos en la presente memoria, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido.

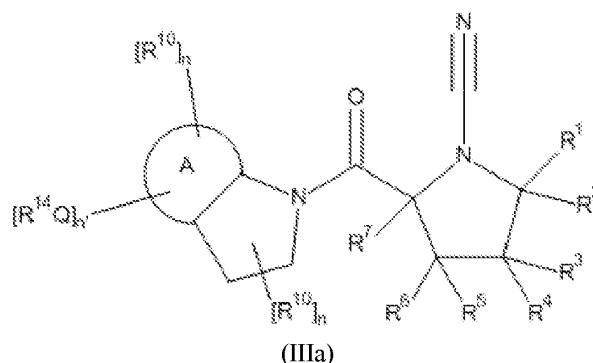
En una realización, el anillo R<sup>14</sup> está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes.

En casos donde R<sup>14</sup> está sustituido, la sustitución en el anillo R<sup>14</sup> también puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de la sustitución.

20 En una realización adicional, R<sup>9</sup> forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros con R<sup>9</sup> que está sustituido con R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> está anclado al anillo a través de Q y representa un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde Q se selecciona entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno o alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido.

25 En otra realización adicional, R<sup>9</sup> representa un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros que está sustituido con R<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> está anclado al anillo a través de Q y representa un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde Q se selecciona entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno o alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido.

En una realización de la descripción, se proporciona un compuesto de fórmula (IIIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

30 cada aparición de n es independientemente 0, 1, 2 o 3, y cuando n es 2 o 3, cada R<sup>10</sup> puede ser igual o diferente;

n' es 0, 1 o 2, y cuando n' es 2, cada R<sup>14</sup> y cada Q puede ser igual o diferente;

el anillo A es un anillo de arilo de 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>14</sup>, Q y n son como se definen en la presente memoria.

35 En una realización, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> puede representar hidrógeno;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden representar cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>10</sup> puede representar halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, en donde R<sup>11a</sup> y R<sup>12a</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

el anillo A es fenilo, piridinilo o diazinilo;

n es 0 o 1;

n' es 1 o 2;

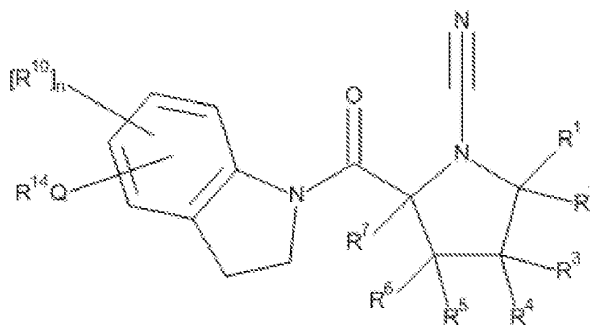
5 Q puede representar un enlace covalente, un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)oxi opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>14</sup> representa un heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

En una realización, el anillo A es fenilo.

En otra realización, el anillo A es piridilo o pirimidilo.

En una realización de la descripción, se proporciona un compuesto de fórmula (III):



(III)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos;

Cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, -OR<sup>11a</sup>, -SR<sup>11a</sup>, -NO<sub>2</sub>,

-NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>COR<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>CONR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -COR<sup>11a</sup>, -C(O)O<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>,

20 -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>, -NR<sup>11a</sup>C(O)O<sup>12a</sup>, o un grupo -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o -alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>11a</sup>, R<sup>12a</sup> y R<sup>13a</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, 2 o 3, y cuando n es 2 o 3, cada R<sup>10</sup> puede ser igual o diferente;

25 Q se selecciona entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -NR<sup>11</sup>-, -CONR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>CO-, -NR<sup>11</sup>CONR<sup>12</sup>-, -CO-, -C(O)O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>-, -NR<sup>11</sup>C(O)O-, -NR<sup>11</sup>C(O)O<sup>13</sup>- o un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi opcionalmente sustituido o -alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y R<sup>13</sup> representa un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y

30 R<sup>14</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros.

En una realización, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> puede representar hidrógeno;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden representar cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

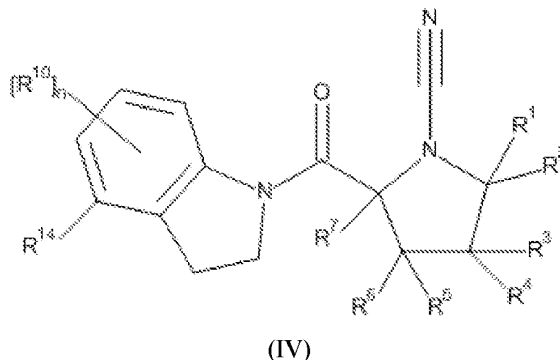
35 R<sup>10</sup> puede representar halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, en donde R<sup>11a</sup> y R<sup>12a</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

n es 0 o 1;

Q puede representar un enlace covalente, un átomo de oxígeno, -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)oxi opcionalmente sustituido; y

R<sup>14</sup> representa un heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

5 En una realización adicional de la descripción, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 o 2; en donde si n es 2, cada R<sup>10</sup> puede ser igual o diferente;

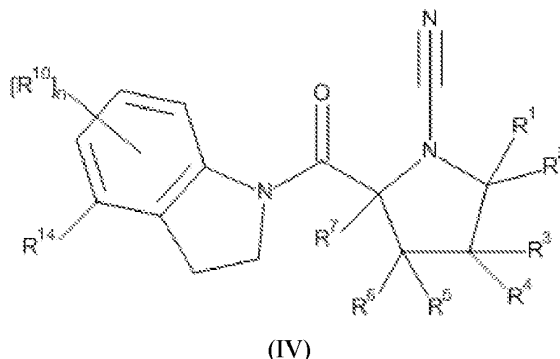
cada R<sup>10</sup> representa independientemente un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe o -CONHEt; y

15 R<sup>14</sup> representa un cicloalquilo o heterociclijo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, R<sup>14</sup> representa un heteroarilo, arilo o heterociclijo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

20 R<sup>14</sup> se puede seleccionar entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirrolpiridinilo, tiazolilo, pirazolopiridinilo, pirrolpirazinilo, benzodioxolilo y quinolinilo. En una realización, R<sup>14</sup> es pirazolilo.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido;



n es 0, 1 o 2; en donde si n es 2, cada R<sup>10</sup> puede ser igual o diferente;

cada R<sup>10</sup> representa independientemente un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido; y

5 R<sup>14</sup> representa un cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

R<sup>14</sup> se puede seleccionar entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenoilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxadiazolilo y triazolilo. En una realización, R<sup>14</sup> es pirazolilo

10 Para la fórmula (IV), R<sup>14</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano, -OR<sup>15</sup>, -SR<sup>15</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>,

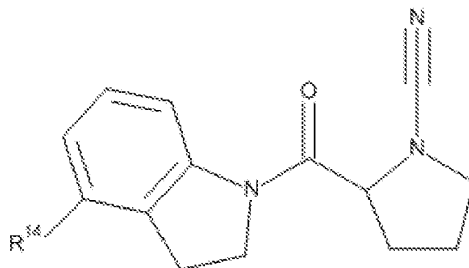
-NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COR<sup>15</sup>, -C(O)O<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,

-NR<sup>15</sup>C(O)O<sup>16</sup>, o un grupo -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido,

15 -alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi opcionalmente sustituido, -alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo -alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi o -alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido está anclado a un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

20 R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido.

El compuesto puede tener la fórmula:



(V)

25 en donde R<sup>14</sup> representa un heterociclilo, heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

R<sup>14</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, -NHCOMe, -NH<sub>2</sub>, -NHMe.

30 R<sup>14</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de nuevos compuestos de fórmula (I) incluyen:

(S)-2-(4-etoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

35 (S)-2-(4-isopropoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(S)-2-(4-fenoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(S)-2-(5-fenoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(S)-1-ciano-N-etil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

- (S)-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(3-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(4-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 5 (S)-2-(4-(2,6-dimetilfenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(2-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 3-(1-(ciano-L-proli)indolin-4-il)-N-metilbenzamida
- (S)-2-(4-ciclopropilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (2S,4S)-4-metoxi-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 10 (2S,4R)-4-metoxi-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(5-(5-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(5-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(5-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 15 (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(4-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(3-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(2-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 20 (S)-2-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(1H-pirazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-4,4-difluoro-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (2S,4S)-4-fluoro-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 25 (S)-4,4-difluoro-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(5-(1H-pirazol-5-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-fenilisoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(5-fenilisoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(piridin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 30 (S)-2-(4-(piridazin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(pirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(2-aminopirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(piridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 35 (S)-2-(4-(5-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

- (S)-2-(6-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(8-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(5-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-1-ciano-N-(4-(2-metoxifenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- 5 (S)-1-ciano-N-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (2S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(tetrahidrofuran-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- 10 (S)-N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-N-(4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-metil-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-isopropiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- 15 (S)-1-ciano-N-metil-N-(3-fenilisoxazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (S)-N-(5-benziltiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (S)-N-(4-(tert-butil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- 20 (S)-N-(3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (2S,4S)-1-ciano-N-metil-4-fenil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- (S)-N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-metil-N-(5-fenilisoxazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida
- 25 (S)-N-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-N-(4-(3-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- etilo 4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazolo-5-carboxilate
- (2S,4S)-1-ciano-4-metoxi-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida
- 30 (S)-2-(4-(3-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(1H-imidazol-1-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)-1H-pirazolo-5-carbonitrilo
- (S)-2-(5-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 35 (S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-(2-cianopiridin-4-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida
- (S)-1-ciano-N-(4-(4-cianopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

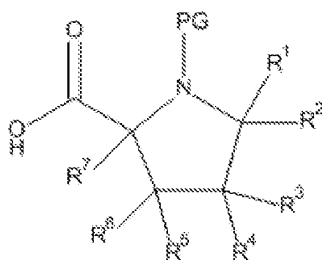
- (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 5 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 1-(ciano-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxamida  
 1-(ciano-L-prolil)-N-etil-4-fenilindolin-6-carboxamida  
 1-(ciano-L-prolil)-4-(3-etilfenil)-N-metilindolin-6-carboxamida  
 1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(quinolin-6-il)indolin-6-carboxamida  
 10 1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)indolin-6-carboxamida  
 (S)-2-(6-(1H-imidazol-2-il)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-fenil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-(4-cianofenil)-6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 15 (S)-2-(4-(3-cianofenil)-6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (2S,4S)-4-fluoro-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 N-(4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)piridin-2-il)acetamida  
 (S)-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)indolin-6-carboxamida  
 20 1-(ciano-L-prolil)-4-(3-cianofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida  
 1-(ciano-L-prolil)-4-(4-cianofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida  
 4-(4-clorofenil)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida  
 1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(m-tolil)indolin-6-carboxamida  
 4-(2-clorofenil)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida  
 25 1-(ciano-L-prolil)-4-(3,4-diclorofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida  
 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida  
 (S)-N-(5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il)-l-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-cianofenil)isoxazol-3-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-metoxifenil)isoxazol-3-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 30 (S)-N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-etilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(5-cianopiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-2-(1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,2-c]pirazolo-4-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-(3-clorofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(5-(4-cianofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 35 (S)-2-(5-(3-cianofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)nicotinonitrilo

- (S)-2-(4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-(6-aminopiridin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-(6-aminopirazin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 5 (S)-2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida  
 10 (S)-1-ciano-N-(4-(3-cianofenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-etilfenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(5-(3-metil-1H-indazol-6-il)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 15 (S)-2-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(5-(2-cianofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(5-(3-nitrofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-2-(5-(3-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(N-metilacetamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida  
 20 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(N-metilmetilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-isopropoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-etoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-(dimetilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 25 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-etoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)-5-etiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-(metoximetil)fenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 30 (S)-1-ciano-N-(5-ciano-4-feniltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciclopropilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida  
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-cianofenil)-5-fluorotiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 Debe observarse que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

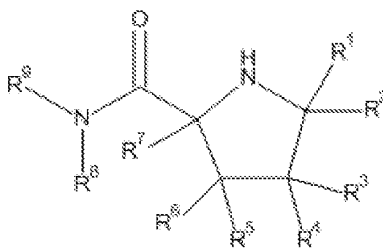
Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de hacer reaccionar un ácido de fórmula (VI) con un compuesto R<sup>9</sup>-NHR<sup>9</sup> para formar una amida:



(VI)

5 Donde R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> se definen como en otra parte y PG es un grupo protector de amina. El grupo protector puede ser, pero no está limitado a BOC. Está claro para un experto en la técnica combinar o ajustar dicho grupo químico protector. Después del acoplamiento de R<sup>9</sup>-NHR<sup>8</sup> para formar una amida, el grupo protector se puede eliminar para dejar la amina libre según la fórmula (VII) que a continuación, se puede tratar con bromuro de cianógeno para formar compuestos según la fórmula (I).

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de hacer reaccionar una amina de fórmula (VII) con bromuro de cianógeno para formar compuestos N-CN:



(VII)

10 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

15 Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la invención combinados con cualquier portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables e incluyen, entre otros, agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, 20 gránulos, elixires, pastillas, supositorios, jarabes y preparaciones líquidas que incluyen suspensiones y soluciones. El término "composición farmacéutica" en el contexto de esta invención significa una composición que comprende un agente activo y que comprende adicionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener adicionalmente ingredientes seleccionados, por ejemplo, entre diluyentes, coadyuvantes, excipientes, vehículos, agentes conservantes, rellenos, agentes disgregantes, agentes humectantes, 25 agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

30 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la descripción o composición farmacéutica del mismo para su uso en terapia. En particular, los compuestos de la invención tienen uso en el tratamiento del cáncer y más concretamente en el tratamiento de cánceres relacionados con la actividad DUB.

Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer relacionado con la actividad DUB.

35 En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método de tratamiento o prevención de un cáncer, comprendiendo el método la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo a un individuo que padece un cáncer (Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal no forma parte de la invención).

La UCHL1 se expresa en exceso en muchos tipos de tumores. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de un cáncer vinculado a la actividad de UCHL1, comprendiendo el método la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o una composición farmacéutica del mismo a un individuo que padece un cáncer relacionado con la actividad UCHL1

Los compuestos o composiciones según la invención se pueden utilizar para tratar el cáncer. Las referencias a "cáncer" o "tumor" incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, riñón, gástrico, colon, testicular, cabeza y cuello, páncreas, cerebro, melanoma, hueso u otros tipos de cáncer de órganos y tejidos de las células sanguíneas tales como linfomas y leucemias. Los cánceres concretos incluyen linfoma, mieloma múltiple, cáncer colorrectal y carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Los compuestos o composiciones según la invención se pueden utilizar para tratar enfermedades adicionales relacionadas con la actividad de UCHL1. Por ejemplo, una enfermedad relacionada con la actividad de UCHL1 se puede seleccionar entre trastornos neurodegenerativos (tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inflamación, infecciones virales, incluyendo MERS o SARS, infecciones bacterianas, incluyendo TB, o trastornos metabólicos.

Ciertos compuestos de la invención también muestran actividad contra USP30 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con la actividad de USP30. La USP30 es una proteína de 517 aminoácidos que se encuentra en la membrana externa mitocondrial. Es la única enzima desubiquitinante que porta una señal de direccionamiento mitocondrial y se ha demostrado que desubiquitina una serie de proteínas mitocondriales. La disfunción mitocondrial se puede definir como una disminución del contenido mitocondrial (mitofagia o biogénesis mitocondrial), como una disminución de la actividad mitocondrial y la fosforilación oxidativa, pero también como una modulación de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por lo tanto, la disfunción mitocondrial desempeña un papel en una gran cantidad de procedimientos y patologías del envejecimiento.

Los compuestos o composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar una afección que implica disfunción mitocondrial.

La afección que implica disfunción mitocondrial se puede seleccionar entre una afección que implica un defecto de mitofagia, una afección que implica una mutación en el ADN mitocondrial, una afección que implica estrés oxidativo mitocondrial, una afección que implica un defecto en el potencial de membrana mitocondrial, biogénesis mitocondrial, una afección que implica un defecto en la forma o morfología mitocondrial, y una afección que implica un defecto de almacenamiento lisosómico.

En particular, la afección que implica disfunción mitocondrial se puede seleccionar entre una enfermedad neurodegenerativa; esclerosis múltiple (EM), síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); cáncer; neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa, síndrome de Leigh heredado por vía materna (NARP-MILS); enfermedad de Danon; diabetes; nefropatía diabética; trastornos metabólicos; insuficiencia cardíaca; cardiopatía isquémica que conduce a infarto de miocardio; enfermedades psiquiátricas, por ejemplo esquizofrenia; deficiencia de sulfatasa múltiple (MSD); mucopolipidosis II (ML II); mucopolipidosis III (ML III); mucopolipidosis IV (ML IV); GM1-gangliosidosis (GM1); lipofuscinosis cerioidea neuronal (NCL1); enfermedad de Alpers; síndrome de Barth; defectos de oxidación beta; deficiencia de carnitina-acil-carnitina; deficiencia de carnitina; síndromes de deficiencia de creatina; deficiencia de coenzima Q10; deficiencia del complejo I; deficiencia del complejo II; deficiencia del complejo III; deficiencia del complejo IV; deficiencia del complejo V; deficiencia de COX; síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO); deficiencia de CPT I; deficiencia de CPT II; aciduria glutárica tipo II; síndrome de Kearns-Sayre; acidosis láctica; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD); enfermedad o síndrome de Leigh; cardiomiopatía infantil letal (LIC); enfermedad de Luft; aciduria glutárica tipo II; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD); síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); citopatía mitocondrial; síndrome de ataxia mitocondrial recesiva; síndrome de agotamiento del ADN mitocondrial; trastorno mioneurogastrointestinal y encefalopatía; síndrome de Pearson; deficiencia de piruvato deshidrogenasa; deficiencia de piruvato carboxilasa; mutaciones POLG; deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media/corta (M/SCHAD); y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).

La afección que implica la disfunción mitocondrial puede ser un trastorno del SNC, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa.

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo, pero sin limitarse a, EP relacionada con mutaciones en  $\alpha$ -sinucleína, parkina y PINK1, enfermedad de Parkinson juvenil autosómica recesiva (AR-JP) donde la parkina está mutada.

Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos como se describen en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes adicionales. Los compuestos se pueden combinar con un agente terapéutico antitumoral adicional, por ejemplo, fármacos quimioterapéuticos o inhibidores de otras proteínas reguladoras. En una realización, el agente terapéutico antitumoral adicional se selecciona entre un inhibidor de PARP (poli ADP ribosa polimerasa), un inhibidor de BRCA2 y un inhibidor de ATM. En otra realización, el inhibidor de PARP (poli ADP ribosa polimerasa) es una molécula inhibidora de ARN(ARNi) (PARPi). En una realización adicional, los inhibidores de PARP se pueden seleccionar entre uno o más de Iniparib (BSI 201), Olaparib (AZD-2281), Rucaparib (AG014699, PF-01367338) y Veliparib (ABT-888), MK-4827, CEP-9722, E7016 (GPI-21016), LT-673, MP-124, NMS-P118. En una realización adicional, el agente antitumoral adicional es un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos se pueden seleccionar entre olaparib, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, radiación ionizante (IR), camptotecina, irinotecán, topotecán, temozolomida, taxanos, 5-fluoropirimidinas, gemcitabina y doxorubicina.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar de cualquier manera eficaz adecuada para atacar a las células cancerosas, por ejemplo, oralmente en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas que incluyen suspensiones, aerosoles, inhalantes, comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, sellos, gránulos y cápsulas. Tales formas de dosificación se preparan según mecanismos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Cuando están en forma de aerosoles o inhalantes, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía nasal. Las formulaciones adecuadas para este propósito son conocidas por los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante inyección y pueden estar en forma de una preparación líquida estéril para inyección, incluyendo preparaciones de liposomas. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal. Estos están formulados para que la composición farmacéutica sea sólida a temperatura ambiente y líquida a temperatura corporal para permitir la liberación del compuesto activo.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y el compuesto empleado. La determinación de la dosis adecuada para una situación concreta está dentro del conocimiento práctico de un experto en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para tales circunstancias.

La magnitud de una dosis eficaz de un compuesto variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección que se vaya a tratar y con el compuesto concreto y su vía de administración. La selección de las dosis apropiadas está dentro de la capacidad de un experto en esta técnica, sin una carga excesiva. El intervalo de dosificación diario es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un animal humano y no humano y, en general, puede ser de aproximadamente 10 µg a 30 mg por kg de peso corporal por dosis. La dosis anterior se puede administrar de una a tres veces al día.

### Metodologías de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una variedad de rutas de síntesis. A continuación, se muestran rutas ilustrativas para ciertos compuestos de la invención. Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar según los métodos de síntesis generales descritos a continuación, y se ilustran más concretamente en los esquemas que siguen. Puesto que los esquemas son una ilustración, no se debe interpretar que la invención está limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas está dentro del conocimiento práctico los expertos versados en la técnica. Los expertos en la técnica aprecian que, cuando sea apropiado, las transformaciones individuales dentro de un esquema pueden completarse en un orden diferente. Los siguientes esquemas describen métodos sintéticos generales mediante los cuales se pueden preparar compuestos intermedios y objetivo de la presente invención. Se pueden sintetizar compuestos representativos adicionales y estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos utilizando los intermedios preparados según los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Se pretende que todos estos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos estén comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Todos los compuestos se caracterizaron mediante cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o RMN  $H^1$  o ambos.

### Abreviaturas

Ar	Arilo
55 BEH	Híbrido puenteado de etileno
BOC	Terc-butoxicarbonilo



	br	Ancho (señal de RMN)
	d	Doblete (señal de RMN)
	dba	Dibencilidenacetona
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
5	DCM	Diclorometano
	DIPC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
10	dppf	1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno
	ES	Electronebulización
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	g	gramos
15	h	Horas
	HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
	m	Multiplete (señal de RMN)
	M	Molar
	MeCN	Acetonitrilo
20	MeOH	Metanol
	min	Minutos
	rt	Temperatura ambiente
	RT	Tiempo de retención
	s	Singlete (señal de RMN)
25	t	Triplete (señal de RMN)
	TEA	Trietilamina
	TBTU	Tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
30	TLC	Cromatografía de capa fina

**Métodos analíticos:**

<b>Método C</b>		
Columna	BEH C <sub>18</sub> , 50x2,1 mm, 1,7 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 5 mM + de ácido fórmico en agua al 0,1%	
	(B) Ácido fórmico en MeCN al 0,1%	
Velocidad de flujo	0,55 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0,01	5
	0,40	5
	0,80	35
	1,20	55
	2,50	100
	3,30	100
	3,31	5
	4,00	5

<b>Método D</b>		
Columna	Puente X C <sub>18</sub> , 150x4,6 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Amoníaco en agua al 0,1%	
	(B) Amoníaco en MeCN al 0,1%	
Velocidad de flujo	1,0 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0,01	10
	5,00	90
	7,00	100
	11,00	100
	11,01	10
	12,00	10

ES 2 773 046 T3

<b>Método H</b>		
Columna	X-bridge C <sub>18</sub> , 50x4,6 mm, 3,5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Amoníaco en agua al 0,1%	
	(B) Amoníaco en MeCN al 0,1%	
Velocidad de flujo	1,0 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0,01	5
	5,00	90
	5,80	95
	7,20	95
	7,21	5
	10,00	5

<b>Método J</b>		
Columna	BEH C <sub>18</sub> , 50x2,1 mm, 1,7 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 5 mM + Ácido fórmico en agua al 0,1%	
	(B) Ácido fórmico en MeCN al 0,1%	
Velocidad de flujo	0,45 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0,01	2
	0,50	2
	5,00	90
	6,00	95
	7,00	95
	7,01	2
	8,00	2

<b>Método X</b>
-----------------

ES 2 773 046 T3

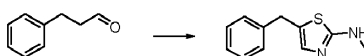
<b>Método X</b>		
Columna	Agilent TC-C <sub>18</sub> , 50x2,1 mm, 5 µm	
Fase móvil	(A) TFA en agua al 0,04%	
	(B) TFA en MeCN al 0,02%	
Velocidad de flujo	0,8 mL/min	
Gradiente	Tiempo (min)	%B
	0	0
	0,4	1
	3,4	100
	4	100
Temperatura	50° C	

<b>Método Y</b>		
Columna	XBridge Shield RP18, 50x2,1mm, 5µm	
Fase móvil	(A) NH <sub>3</sub> en agua al 0,05%	
	(B) MeCN	
Velocidad de flujo	0,8 mL/min	
Gradiente	Tiempo (min)	%B
	0	0
	0,4	5
	3,4	100
	4	100
Temperatura	40° C	

<b>Método Z</b>		
Columna	Agilent TC-C <sub>18</sub> , 50x2,1 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) TFA en agua al 0,04%	
	(B) TFA en MeCN al 0,02%	
Velocidad de flujo	0,80 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B

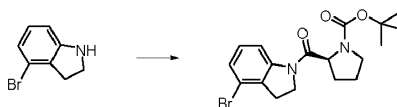
Método Z		
	0,01	10
	3,40	100
	4,00	100
	4,01	10
	4,50	10

## Intermedio A 5-Bencil-N-metiliazol-2-amina



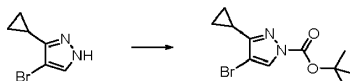
- Se añadió gota a gota bromo (0,38 ml, 7,45 mmoles) a una solución de 3-fenilpropanal (Número CAS 104-53-0) (1,0 g, 7,45 mmoles) en DCM (10 ml) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (10 ml) y se añadió N-metil tiourea (1,34 g, 14,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH al 10% en DCM) para producir 5-bencil-N-metiliazol-2-amina (0,60 g, 2,93 mmoles). LCMS: Método C, 1,638 min, MS: ES+ 205,14.

## Intermedio B (S)-2-(4-Bromoindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



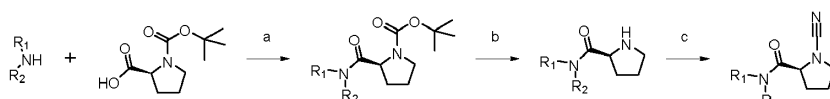
- A una solución de (terc-butoxicarbonil)-L-prolina (Número CAS 15761-39-4) (6,52 g, 30,3 mmoles) en THF (50 ml) se le añadieron HATU (14,4 g, 37,87 mmoles) y DIPEA (6,52 g, 50,5 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió a la mezcla de reacción 4-bromoindolina (Número CAS 86626-38-2) (5 g, 25,25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 10 lotes preparados en la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1000 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 12-15% en hexano). La sustancia obtenida de la purificación cromatográfica se suspendió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (300 ml) y se agitó durante 30 min. Los precipitados sólidos resultantes se recogieron por filtración a presión reducida, se lavaron con hexano (200 ml) y se secaron para producir (S)-2-(4-bromoindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio B, 65 g 164,94 mmoles). LCMS: Método C, 2,483 min, MS: ES+ 395,21; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,95 - 8,13 (m, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 4,45 - 4,55 (m, 1 H), 4,15 - 4,30 (m, 2 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 H), 3,14 - 3,18 (m, 2 H), 2,28 - 2,33 (m, 1 H), 1,88 - 1,96 (m, 3 H), 1,20 - 1,50 (m, 9 H)

## Intermedio C 4-Bromo-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



- A una solución de metil 4-bromo-3-ciclopropil-1H-pirazol (Número CAS 957345-28-7) (0,5 g, 2,67 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadieron TEA (0,324 g, 3,20 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,033 g, 0,26 mmoles) a 0°C. Se añadió anhídrido BOC (0,641 g, 2,9 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-bromo-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,54 g, 1,88 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,607 min, MS: ES+ 287,3.

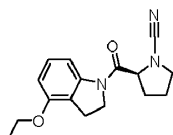
Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) HATU, DIPEA, DMF; b) TFA, DCM; c) bromuro de cianógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF.

Ejemplo 1 (S)-2-(4-Etoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 1)



5

Etapa a. A una solución de BOC-L-prolina (0,71 g, 3,30 mmoles) en DMF (12 ml) se le añadieron HATU (1,25 g, 3,30 mmoles) y DIPEA (0,71 g, 5,50 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se disolvió 4-etoxiindolina (Número CAS 220657-56-7) (0,45 g, 2,70 mmoles) en DMF (2 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (S)-2-(4-etoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,53 g, 1,47 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,485 min, MS: ES+ 361,29.

10

Etapa b. A una solución de (S)-2-(4-etoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,30 mmoles) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para producir sal de TFA de (S)-4-etoxi-1-prolilindolina (0,42 g, 1,12 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,733 min, MS: ES+ 261,26.

15

Etapa c. A una solución de sal de TFA (S)-4-etoxi-1-prolilindolina (0,40 g, 1,06 mmoles) en THF (15 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,88g, 6,40 mmoles) a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0,13 g, 1,28 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (42% EtOAc en hexano) para producir el compuesto del título (0,16 g, 0,56 mmoles). LCMS: Método J, 3,727 min, MS: ES+ 286,5.

20

Los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1.

25

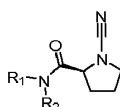
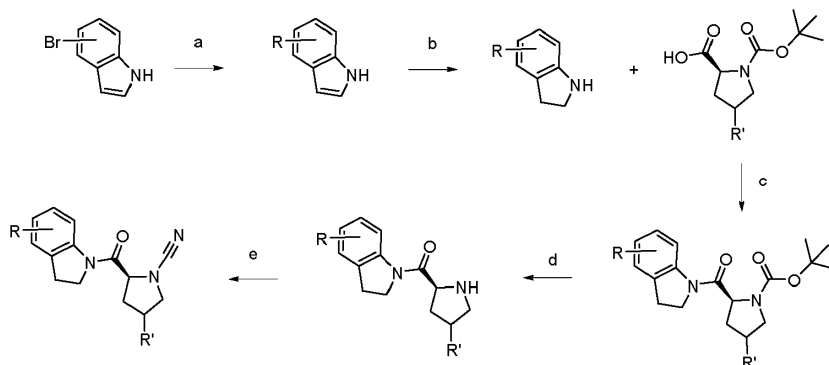


Tabla 1

Numero de Ejemplo	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	Nombre	Amina Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
2		(S)-2-(4-isopropoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	1395034-52-2	J	4,02	300,32
3		(S)-2-(4-fenoxindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	930790-14-0	H	4.77	333.94
4		(S)-2-(5-fenoxindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	930790-08-2	H	4.70	333.94
5		(S)-1-ciano-N-etil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	5039-15-6	J	4,57	327.88

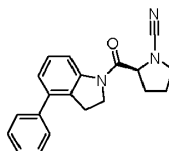
## Esquema 2



Reactivos y condiciones: a)  $\text{RB(OH)}_2$ , Pd ( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tolueno, EtOH, agua; b) AcOH,  $\text{NaCNBH}_3$ ; c) HATU, DIPEA, THF; d) TFA, DCM, rt; e) bromuro de cianógeno,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF.

## 5 Ejemplo 6 (S)-2-(4-Fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 2)



10 Etapa a. Se preparó una solución de 4-bromo-1H-indol (Número CAS 52488-36-5) (0,5 g, 2,55 mmoles) y ácido fenilborónico (0,310 g, 2,55 mmoles) en tolueno (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (1,2 ml) en un vial de vidrio. Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,4 g, 10,20 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub> (0,147g, 0,13 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El vial de vidrio se selló y se sometió a calentamiento a 100°C (temperatura externa) durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 15% en hexano) para producir 4-fenil-1H-indol (0,430 g, 2,22 mmoles). LCMS: Método C, 2,355 min, MS: ES+ 194,19.

20 Etapa b. A una solución de 4-fenil-1H-indol (0,4 g, 2,07 mmoles) en ácido acético (5 ml) se le añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (0,156 g, 2,48 mmoles) en porciones a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa de NaOH 1 M enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 20% en hexano) para producir 4-fenilindolina (0,280 g, 1,43 mmoles). LCMS: Método C, 1,689 min, MS: ES+ 196,40.

25 Etapa c. A una solución de 4-fenilindolina (0,250 g, 1,28 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió BOC-L-prolina (0,275 g, 1,28 mmoles) a temperatura ambiente. Se añadieron HATU (0,974 g, 2,56 mmoles) y DIPEA (0,5 ml, 2,56 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 25% en hexano) para producir (S)-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,290 g, 0,74 mmoles). LCMS: Método C, 2,509 min, MS: ES+ 393,33.

30 Etapa d. A una solución de (S)-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato (0,25 g, 0,63 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con DCM (2 x 5 ml) para producir sal de TFA de (S)-4-fenil-1-prolilindolina (0,185 g). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa e. A una solución de sal de TFA de (S)-4-fenil-1-prolilindolina (0,18 g, 0,62 mmoles) en THF (3 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,255 g, 1,85 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se añadió bromuro de cianógeno (0,065 g, 0,61 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20% en hexano) para producir el compuesto del título (0,070 g, 0,22 mmoles). LCMS: Método C, 2,135 min, MS: ES+ 318,60.

Los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 6.

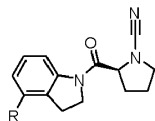


Tabla 2

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
7		(S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	16114-47-9	J	3,50	337,31
8		(S)-2-(4-(3-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	10365-98-7	H	4,64	347,94
9		(S)-2-(4-(4-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	5720-07-0	H	4,61	347,94
10		(S)-2-(4-(2,6-dimetilfenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	100379-00-8	H	5,18	346,03
11		(S)-2-(4-(2-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	5720-06-9	H	4,68	348,01
12		3-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)-N-metilbenzamida	832695-88-2	H	3,60	374,99
13		(S)-2-(4-ciclopropilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	411235-57-9	J	3,90	283,21
112		(S)-2-(4-(3-clorofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	63503-60-6	J	4,75	352,62

- 5 Los compuestos de la Tabla 3 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 6 utilizando ácido fenilborónico en la etapa c.

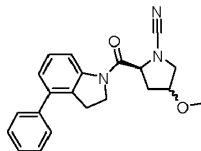


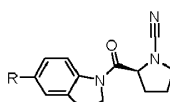
Tabla 3

Numero de Ejemplo	Nombre	Sustancia de partida para la Etapa c	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
14	(2S,4S)-4-metoxi-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	Ácido (2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (Número CAS 83623-93-2)	J	4,30	348
15	(2S,4R)-4-metoxi-2-(4-	Ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-	J	4,16	348



Numero de Ejemplo	Nombre	Sustancia de partida para la Etapa c	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
	<i>fenilindolin-1-carbonil</i> )pirrolidin-1-carbonitrilo	carboxílico (preparado según Bioorganic and Medicinal Chemistry 14 (2006) 2725-2746)			

Los compuestos de la Tabla 4 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 6 utilizando 5-bromoindol en la etapa a.

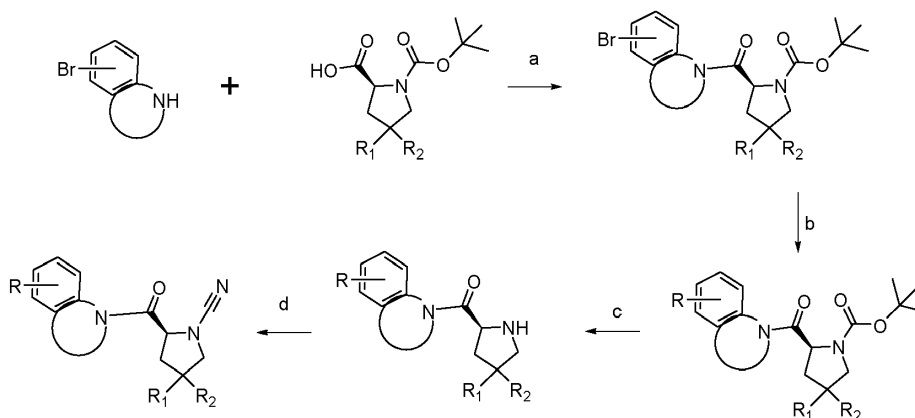


5

Tabla 4

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Ácido/Éster borónico Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
16		(S)-2-(5-(5-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	1346808-41-0	H	3,86	323,03
17		(S)-2-(5-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	98-80-6	J	4,23	318,21
18		(S)-2-(5-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	1218790-40-9	H	3,74	375,99

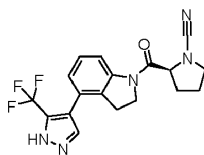
Esquema 3



10 Reactivos y condiciones: a) HATU, DIPEA, THF; b) RB(OH)<sub>2</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, agua; c) TFA, DCM, rt; d) bromuro de cianógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF.

Ejemplo 19 (S)-2-(4-(5-(Trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 3)



Etapa a. Se preparó (S)-2-(4-bromoindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo según el método descrito para el Intermedio B.

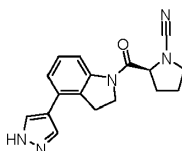
5 Etapa b. Una solución del Intermedio B (1,0 g, 2,53 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (Número CAS 1218790-40-9) (0,66 g, 2,53 mmoles) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,43g, 5,06 mmoles) en DMF:agua (9:1, 15 ml) se agitó a temperatura ambiente en un tubo de microondas. La mezcla de reacción y se desgasificó durante 15 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,19 g, 0,25 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante 1,5 h en microondas. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 14 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se vertió en agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (200 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexano). La sustancia obtenida de la purificación cromatográfica se destiló azeotrópicamente con una mezcla de hexano:éter dietílico (1:1, 200 ml) para producir (S)-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,0 g, 26,6 mmoles). LCMS: Método C, 2,254 min, MS: ES+ 451,6.

10 Etapa c. A una solución de (S)-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 6,66 mmoles) en DCM (45 ml) se le añadió TFA (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 3 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 50 ml) para producir sal de TFA de (S)-1-prolii-4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolina (12,0 g, 25,86 mmoles). LCMS: Método C, 1,718 min, MS: ES+ 351. Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa d. A una solución de (S)-1-prolii-4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolina, sal de TFA (3,0 g, 6,46 mmoles) en THF (30 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,96 g, 14,22 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió bromuro de cianógeno (0,68 g, 6,46 mmoles) a la mezcla de reacción a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 3 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se vertió en agua (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 4% en DCM) para producir el compuesto del título (5,559 g, 14,82 mmoles). LCMS: Método H, 3,815 min, MS: ES+ 375,92; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,82 (br s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,71- 4,74 (m, 1 H), 4,24 - 4,31 (m, 1 H), 3,99 - 4,06 (m, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 2 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 2,26 - 2,33 (m, 1 H), 1,87 - 2,02 (m, 3 H).

25 Ejemplo 20 (S)-2-(4-(1H-Pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 3)



30 Etapa a. Se preparó (S)-2-(4-bromoindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo según el método descrito para el Intermedio B.

35 Etapa b. Una solución del Intermedio B (1,0 g, 2,53 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Número CAS 269410-08-4) (0,74 g, 3,79 mmoles) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,85 g, 10,12 mmoles) en DMF:agua (8:2, 15 ml) se agitó a rt en un tubo de microondas. La mezcla de reacción y se desgasificó durante 15 min. Se añadió complejo de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ .DCM (0,21 g, 0,25 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a  $160^\circ\text{C}$  durante 2 h en un microondas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). La capa orgánica combinada se recogió y se mezcló con capas orgánicas similares obtenidas de otros 19 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (70% EtOAc en hexano) para producir (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,8 g, 20,4 mmoles). LCMS: Método C, 1,998 min, MS: ES+ 383,6; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,

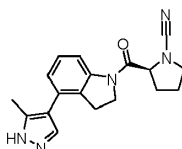
DMSO-d6)  $\delta$  ppm 12,91- 13,13 (br s, 1 H), 7,82 - 8,14 (m, 3 H), 7,15 - 7,27 (m, 2 H), 4,49 - 4,57 (m, 1 H), 4,16 - 4,33 (m, 2 H), 3,25 - 3,44 (m, 4 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 1,80 - 1,99 (m, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 9 H)

5 Etapa c. A una solución de (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 6,54 mmoles) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (7 ml) a rt. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 2 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 100 ml) para producir sal de TFA de (S)-1-proil-4-(1H-pirazol-4-il)indolina (10,6 g). LCMS: Método C, 1,549 min, MS: ES+ 283,42. Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa d. Una solución de sal de TFA (S)-1-proil-4-(1H-pirazol-4-il)indolina (3,5 g, 8,83 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,6 g, 26,51 mmoles) en THF (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió bromuro de cianógeno (1,4 g, 13,25 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 2 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se vertió en agua (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1,5-2% en DCM) para producir el compuesto del título (4,39 g, 14,29 mmoles). LCMS: Método J, 3,164 min, MS: ES+ 308,42; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 13,08 (br s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,0 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,73 - 4,76 (m, 1 H), 4,29 - 4,35 (m, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 2 H), 3,27 - 3,30 (m, 2 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 1,87 - 1,98 (m, 3 H).

20 Ejemplo 21 (S)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 3)



Etapa a. Se preparó (S)-2-(4-bromoindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo según el método descrito para el Intermedio B.

25 Etapa b. Una solución del Intermedio (1,0 g, 2,53 mmoles), ácido 3-metilpirazol-4-borónico, éster de pinacol (Número CAS 936250-20-3) (0,63 g, 3,03 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (0,63 g, 7,5 mmoles) en DMF:agua (8:2, 15 ml) se agitó a rt en un tubo de microondas. La mezcla de reacción y se desgasificó durante 15 min. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,19 g, 0,25 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1,5 h en microondas. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 22 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se vertió en agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70% en hexano) para producir (S)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,1 g, 28,01 mmoles). LCMS: Método C, 2,033 min, MS: ES+ 397,6.

35 Etapa c. A una solución de (S)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,75 g, 6,94 mmoles) en DCM (60 ml) se le añadió TFA (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se combinó con la mezcla de reacción de otros 3 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 100 ml) para producir sal de TFA de (S)-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-1-proilindolina (12 g). LCMS: Método C, 1,472 min, MS: ES+ 297,29. Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 Etapa d. A una solución de sal de TFA de (S)-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-1-proilindolina (3,0 g, 7,3 mmoles) en THF (45 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,03 g, 21,9 mmoles) a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de cianógeno (1,15 g, 10,96 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, se combinó con la mezcla de reacción de otros 3 lotes preparados a la misma escala mediante un método idéntico, y se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 80% en hexano) para producir el compuesto del título (4,614 g, 14,37 mmoles). LCMS: Método J, 3,244 min, MS: ES+ 322,50; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 12,48 (br s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,2, 1 H), 4,69 - 4,72 (m, 1 H), 4,21 - 4,28 (m, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 3,10 - 3,17 (m, 2 H), 2,29 - 2,38 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,94 - 2,03 (m, 3 H).

Los compuestos de la Tabla 5 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 19

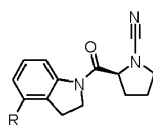
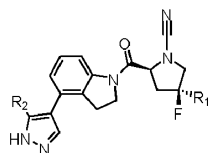


Tabla 5

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Ácido/Éster borónico Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
22		(S)-2-(4-(4-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	126747-14-6	J	3,96	343,19
23		(S)-2-(4-(3-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	150255-96-2	J	3,94	343,17
24		(S)-2-(4-(2-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	138642-62-3	J	3,85	343,22
25		(S)-2-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	857530-80-4	J	3,103/3,165	336,27/336,34
26		(S)-2-(4-(1H-pirazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	844501-71-9	H	3,34	308
27		(S)-2-(4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	942070-47-5	H	3,68	358,09

Los compuestos de la Tabla 6 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 19



5

Tabla 6

Numero de Ejemplo	R1	R2	Nombre	Fluoropirrolidina/éster borónico Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
28	F	CF <sub>3</sub>	(S)-4,4-difluoro-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	203866-15-3/1218790-40-9	C	2,12	412,70
29	H	CF <sub>3</sub>	(2S,4S)-4-fluoro-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	203866-13-1/1218790-40-9	H	3,70	393,89
30	F	CH <sub>3</sub>	(S)-4,4-difluoro-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	203866-15-3/936250-20-3	H	3,63	358,03

Los compuestos de la Tabla 7 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 20 utilizando 5-bromoindolina (Número CAS 22190-33-6) en la etapa a.

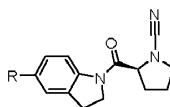


Tabla 7

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Ácido/Éster borónico Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
31		(S)-2-(5-(1H-pirazol-5-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	844501-71-9	H	3,29	307,93

Los compuestos de la Tabla 8 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 19

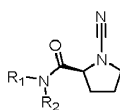
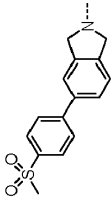
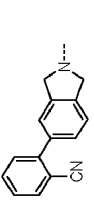
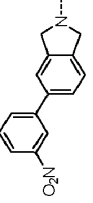
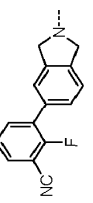
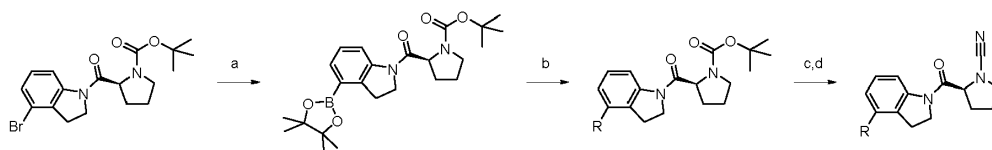


Tabla 8

Numero de Ejemplo	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	Nombre	Ácido borónico o boronato/bromuro Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
<b>32</b>		(S)-2-(4-fenilisoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	98-80-6 923590-95-8	H	4,42	317,97
<b>33</b>		(S)-2-(5-fenilisoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	98-80-6 919346-89-7	H	4,45	317,97
<b>113</b>		(S)-2-(5-(4-ciano-fenil) carbonitrilo) isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-	126747-14-6 919346-89-7	H	4,10	342,99
<b>114</b>		(S)-2-(5-(3-ciano-fenil) carbonitrilo) isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-	150255-96-2 919346-89-7	H	4,18	342,99
<b>115</b>		(S)-2-(5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il) carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo isoindolin-2-	1218790-40-9 919346-89-7	J	3,55	376,54
<b>128</b>		(S)-2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil) carbonil)pirrolidin-1-	179113-90-7 919346-89-7	Z	3,03	402,1
<b>129</b>		(S)-2-(S-(3-metil-1H-indazol-6-il) carbonil)pirrolidin-1-	1245816-26-5 919346-89-7	X	2,81	372,1
<b>130</b>		(S)-2-(S-(1-metil-1H-indazol-5-il) carbonil)pirrolidin-1-	590418-08-9 919346-89-7	X	2,85	372,1

Numero de Ejemplo	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	Nombre	Ácido borónico o boronato/bromuro Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
<b>131</b>		<i>(S)</i> -2-(5-(4-(metilsulfonil)fenil) es oindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	149104-88-1	Y	2,35	396,2
			919346-89-7			
<b>132</b>		<i>(S)</i> -2-(5-(2-cianofenil) isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	138642-62-3	X	2,90	343,2
			919346-89-7			
<b>133</b>		<i>(S)</i> -2-(5-(3-nitrofenil) isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	13331-27-6	Y	2,90	363,0
			919346-89-7			
<b>134</b>		<i>(S)</i> -2-(5-(3-ciano-2-fluorofenil) isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	957121-05-0	X	2,95	361,1
			919346-89-7			

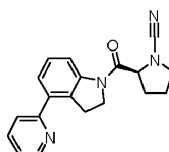
## Esquema 4



Reactivos y condiciones: a) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, PdCl<sub>2</sub>(dppf), dioxano; b) bromuro de arilo, Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, agua; c) TFA, DCM, rt; d) bromuro de cianógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF.

## 5 Ejemplo 34 (S)-2-(4-(Piridin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 4)



10 Etapa a. A una solución del intermedio B (0,60 g, 1,52 mmoles) en 1,4-dioxano se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,50 g, 1,98 mmoles) y acetato de potasio (0,44 g, 4,58 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos a rt. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,11 g, 0,15 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote preparado en la misma escala mediante un método idéntico, y a continuación, se vertió en agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5% en DCM) para producir (S)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,26 mmoles). LCMS: Método C, 2,742 min, MS: ES+ 443,42.

15 Etapa b. A una solución de (S)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,13 mmoles) en DMF:agua (4:1, 10 ml) se le añadieron 2-bromopiridina (0,17 g, 1,13 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,10 g, 3,39 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos a rt. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,13 g, 0,11 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 70 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 51% en hexano) para producir (S)-2-(4-(piridin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,50 mmoles). LCMS: Método C, 2,222 min, MS: ES+ 394,45.

25 Etapas c, d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b, c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 3,263 min, MS: ES+ 319,3.

Los compuestos en la Tabla 9 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 34

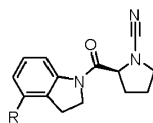


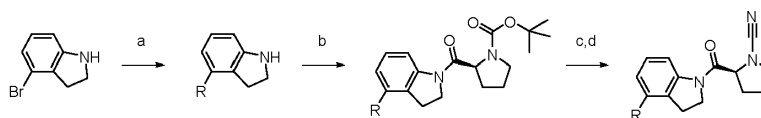
Tabla 9

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Haluro de arilo Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
35		(S)-2-(4-(piridazin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	115514-66-4	H	3,10	319,9
36		(S)-2-(4-(pirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	17180-93-7	H	3,31	320,04
37		(S)-2-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	Intermedio C	J	3,51	348,5



Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Haluro de arilo Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
38		(S)-2-(4-(2-aminopirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	343926-69-2	J	3,00	335,4
116		4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)nicotinonitrilo	154237-70-4	H	3,64	343,99
117		(S)-2-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	348640-06-2	H	3,66	358,03
118		(S)-2-(4-(6-aminopiridin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	19798-81-3	C	1,61	334,34
119		(S)-2-(4-(6-aminopirazin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	33332-28-4	C	1,62	335,40
120		(S)-2-(4-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	22404-46-2	C	1,71	349,40
121		(S)-2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	7752-82-1	C	1,60	335,50
122		(S)-2-(4-(1H-pirazolo [3,4-b] piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	68618-36-0	C	1,81	359,54
123		(S)-2-(4-(5H-pirrolo [2,3-b] pirazin-7-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	56015-31-7	C	1,73	359,50

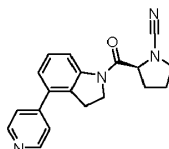
Esquema 5



5 Reactivos y condiciones: a) RB(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-dioxano, agua; b) BOC-L-prolina, HATU, DIPEA, THF; c) TFA, DCM, rt; d) bromuro de cianógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF.

Ejemplo 39 (S)-2-(4-(Piridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 5)



10 Etapa a. Se preparó una solución de 4-bromoindolina (Número CAS 86626-38-2) (0,55 g, 2,77 mmoles), ácido piridin-4-ilborónico (Número CAS 1692-15-5) (0,34 g, 2,77 mmoles) en 1,4-dioxano:agua (3:1, 16 ml) en un vial de vidrio para microondas. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,77 g, 5,55 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,32 g, 0,27 mmoles) a la mezcla de reacción a rt y el vial de vidrio se selló. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento por microondas a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El

15

residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-55% en hexano) para producir 4-(piridin-4-il)indolina (0,55 g). MS: ES+ 197,3.

Etapas b, c y d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas a, b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método H, 3,499 min, MS ES+ 318,97.

- 5 Los compuestos de la Tabla 10 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 39.

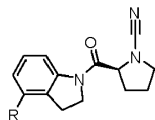
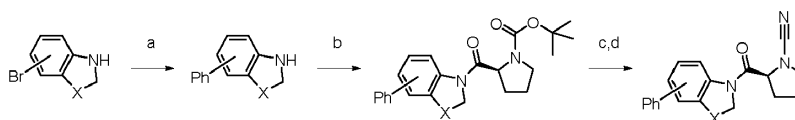


Tabla 10

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
40		(S)-2-(4-(5-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	1346808-41-0	J	3,70	323,5
41		(S)-2-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	16114-47-9	H	3,97	336,93
42		(S)-2-(4-(piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	1692-25-7	H	3,55	318,97

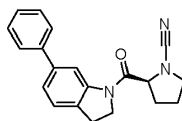
Esquema 6



- 10 Reactivos y condiciones: a) PhB(OH)<sub>2</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, agua; b) BOC-L-prolina, HATU, DIPEA, THF; c) TFA, DCM, rt; d) bromuro de cianógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF.

Ejemplo 43 (S)-2-(6-Fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 6)



- 15 Etapa a. A una solución de 6-bromoindolina (Número CAS 63839-24-7) (1,0 g, 5,05 mmoles) y ácido fenilborónico (0,738 g, 6,06 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,09 g, 15,15 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 min. Se añadió diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (0,198 g, 0,25 moles) a la mezcla de reacción y se calentó a 90°C (temperatura externa) durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 6% en hexano) para producir 6-fenilindolina (0,63 g, 3,23 mmoles). LCMS: Método C, 1,688 min, MS: ES+ 196,14.

- 20 Etapas b, c y d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas a, b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método H, 4,72 min, MS ES+ 318,10.

- 25 Los compuestos de la Tabla 11 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 43

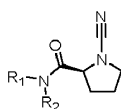
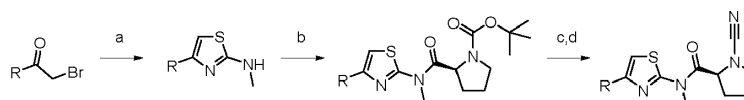


Tabla 11

Numero de Ejemplo	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> N-	Nombre	Amina inicial Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
44		(S)-2-(8-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-4-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	625394-65-2	J	4,24	334
45		(S)-2-(5-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo	1073968-64-5	H	4,82	332,01

## Esquema 7

5

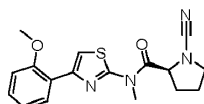


Reactivos y condiciones: a) N-metiltiourea, EtOH; b) BOC-L-prolina, HATU, DIPEA, THF; c) TFA, DCM, rt; d) bromuro de cianógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF.

Ejemplo 46 (S)-1-Ciano-N-(4-(2-metoxifenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

(Preparado según el Esquema 7)

10



15

Etapas a. Una solución de 2-bromo-1-(2-metoxifenil)etan-1-ona (Número CAS 31949-21-0) (0,200 g, 0,87 mmoles) en etanol (4 ml) se preparó en un vial de vidrio para microondas. Se añadió N-metiltiourea (0,086 g, 0,96 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. El vial de vidrio se selló y se sometió a irradiación de microondas a 80°C durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con pentano (5 ml) para producir 4-(2-metoxifenil)-N-metilthiazol-2-amina (0,232 g). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,757 min, MS: ES+ 220,94.

Etapas b, c y d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas a, b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 4,36 min, MS ES+ 342,90.

Los compuestos de la Tabla 12 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 46.

20

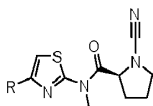











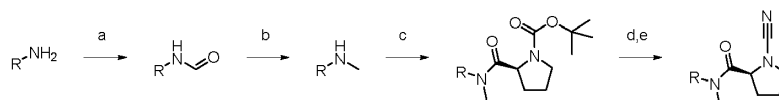


Tabla 12

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	$\alpha$ -Br cetona Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
47		(S)-1-ciano-N-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	5000-65-7	J	4,23	343,60
48		(S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	40086-66-6	J	3,03	313,96
49		(S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	17694-68-7	J	2,89	313,96
50		(S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	5349-17-7	J	2,47	313,93
51		(2S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(tetrahidrofuran-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	1101023-98-6	J	3,49	307,32
52		(S)-N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	41011-01-2	H	5,20	346,85
53		(S)-N-(4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	5000-66-8	H	4,94	346,91
124		(S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	63529-30-6	H	5,19	365,01
125		(S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	2003-10-3	H	5,16	380,98
126		(S)-1-ciano-N-(4-(3-cianofenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	50916-55-7	H	4,53	338,07
127		(S)-1-ciano-N-(4-(3-etilfenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	152074-06-1	H	5,02	340,13

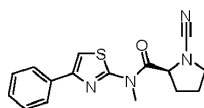
Esquema 8



- 5 Reactivos y condiciones: a) ácido fórmico; b)  $\text{LiAlH}_4$ /THF; c) BOC-L-prolina, HATU, DIPEA, THF; d) TFA, DCM, rt; e) bromuro de cianógeno,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF.

Ejemplo 54 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

(Preparado según el Esquema 8)



- 10 Etapa a. Una mezcla de anhídrido acético (12 ml) y ácido fórmico (7,2 ml) se calentó a 50°C durante 45 minutos. La mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió 2-amino-4-feniltiazol (Número CAS 2010-06-2) (0,6 g, 3,41 mmoles) a la mezcla anterior a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió

en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir N-(4-feniltiazol-2-il)formamida (0,74 g). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,917 min, MS: ES+ 204,98.

- 5 Etapa b. A una solución de N-(4-feniltiazol-2-il)formamida (0,74 g, 3,63 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio 2 M en THF (5,4 ml, 10,88 mmoles) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir N-metil-4-feniltiazol-2-amina (0,48 g, 2,52 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente
- 10 etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,725 min, MS: ES+ 191,19.

Etapas c, d y e. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas a, b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método H, 4,84 min, MS ES+ 313,1.

Los compuestos de la Tabla 13 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 54

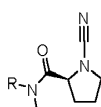


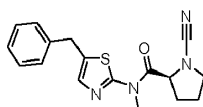
Tabla 13

15

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Amina Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
55		(S)-1-ciano-N-metil-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida	1128-56-9	J	3,62	296,39
56		(S)-1-ciano-N-(4-isopropiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	79932-20-0	C	2,09	279,23
57		(S)-1-ciano-N-metil-N-(3-fenilisoxazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida	4369-55-5	J	3,85	297,27

Ejemplo 58 (S)-N-(5-benciltiazol-2-il)-1-ciano-N-etilpirrolidin-2-carboxamida

(Preparado según el Esquema 1)



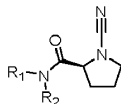
- 20 Etapa a. A una solución de BOC-L-prolina (0,13 g, 1,22 mmoles) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (0,35 g, 1,83 mmoles) a rt. Se añadieron 5-bencil-N-metiltiazol-2-amina (Intermedio A, 0,125 g, 1,22 mmoles) y TEA (0,51 ml, 3,67 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo
- 25 resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50% en hexano) para producir (S)-2-((5-benciltiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,49 mmoles). LCMS: Método C, 2,619 min, MS: ES+ 402,21.

- Etapa b. A una solución de (S)-2-((5-benciltiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,49 mmoles) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla
- 30 de reacción resultante se concentró a presión reducida para producir sal de TFA (S)-N-(5-benciltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida (0,2 g, 0,48 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,685 min, MS: ES+ 302,30.

- Etapa c. A una solución de sal de TFA de (S)-N-(5-benciltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida (0,2 g, 0,66 mmoles) en THF (4 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g, 3,31 mmoles) a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0,084 g, 0,79 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción
- 35 resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía instantánea (EtOAc al 70% en hexano) para producir el compuesto del título (0,005 g, 0,02 mmoles). LCMS: Método J, 4,090 min, MS: ES+ 327,22; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,24 - 7,34 (m, 6 H), 4,78 (m, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,71-3,76 (m, 4H), 3,58 - 3,64 (s, 1H), 2,35 - 2,39 (m, 1 H), 2,03 - 2,10 (m, 3 H).

Los compuestos de la Tabla 14 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 58.



5

Tabla 14

Numero de Ejemplo	R1R2N-	Nombre	Amina Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
59		(S)-1-ciano-N-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	1344198-25-9	H	4,49	312,97
60		(S)-N-(4-(terc-butil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	82202-31-1	H	5,05	293,05
61		(S)-N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	21344-78-5	X	30,16	346,85
62		(S)-N-(3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	86685-91-8 (se puede preparar según Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 59181267, 15 oct 1984)	H	4,46	330,9

Los compuestos de la Tabla 15 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1 utilizando ácido (2S,4S)-N-BOC-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico (Número CAS 96314-29-3) en la etapa a.

10

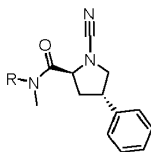
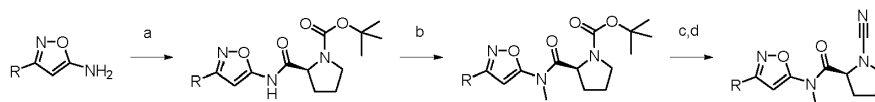


Tabla 15

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Amina Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
63		(2S,4S)-1-ciano-N-metil-4-fenil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	2010-06-2	H	5,56	389,03

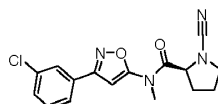
Esquema 9



Reactivos y condiciones: a) BOC-L-prolina, POCl<sub>3</sub>, piridina; b) NaH, MeI, DMF; c) TFA, DCM; d) bromuro de cianógeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF.

5 Ejemplo 64 (S)-N-(3-(3-Clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

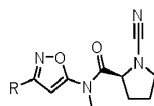
(Preparada según el Esquema 9)



10 Etapa a. A una solución de 3-(3-clorofenil)isoxazol-5-amina (Número CAS 86685-95-2) (0,127 g, 0,654 mmoles) y BOC-L-prolina (0,14 g, 0,654 mmoles) en piridina (3,1 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (0,2 g, 1,31 mmoles) gota a gota a -15°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución de sulfato de cobre al 10% (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de ácido cítrico al 10% (80 ml), una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (S)-2-((3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,236 g, 0,60 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,559 min, MS: ES+ 392,55.

15 Etapas b, c y d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas a, b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método H, 4,68 min, MS ES+ 330,9.

Los compuestos de la Tabla 16 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 64

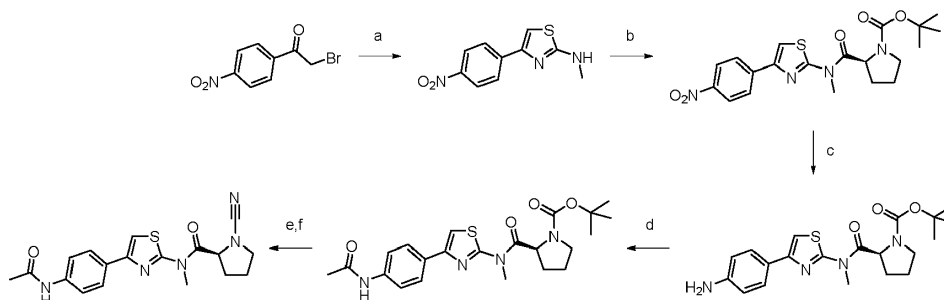


20

Tabla 16

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Amina Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
65		(S)-1-ciano-N-(3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	119162-46-8	J	4,07	328,33
66		(S)-1-ciano-N-metil-N-(5-fenilisoxazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida	4369-55-5	J	3,99	297
67		(S)-N-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	33866-48-7	H	4,69	330,9 (+18)

Ejemplo 68 (S)-N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



Etapa a. A una solución de 2-bromo-4'-nitroacetofenona (Número CAS 99-81-0) (2,0 g, 8,19 mmoles) en etanol (20 ml) se le añadió 1-metilurea (0,73 g, 8,19 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 minutos y a continuación, se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (15 ml) para producir N-metil-4-(4-nitrofenil)tiazol-2-amina (1,8 g, 7,65 mmoles). LCMS: Método C, 2,178 min, MS: ES+ 236,10.

Etapa b. A una solución de BOC-L-prolina (1,97 g, 9,17 mmoles) en THF (20 ml) se le añadieron HATU (4,36 g, 11,47 mmoles) y DIPEA (1,97 g, 15,29 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 0,5 h. Se añadió N-metil-4-(4-nitrofenil)tiazol-2-amina (1,8 g, 7,65 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 72 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 23% en hexano) para producir (S)-2-(metil(4-(4-nitrofenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 3,7 mmoles). LCMS: Método C, 2,613 min, MS: ES+ 433,46.

Etapa c. A una solución de (S)-2-(metil(4-(4-nitrofenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 3,7 mmoles) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C seco al 10% (0,6 g) a rt. La mezcla de reacción se purgó con H<sub>2</sub> gas a rt durante 6 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflow y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (20 ml) para producir (S)-2-((4-(4-aminofenil)tiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,48 mmoles). LCMS: Método C, 2,071 min, MS: ES+ 403,32.

Etapa d. A una solución de (S)-2-((4-(4-aminofenil)tiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,4 g, 0,9 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,34 g, 2,48 mmoles) a 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (0,07 ml, 1,09 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 53-100% en hexano) para producir (S)-2-((4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,36 g, 0,81 mmoles). LCMS: Método J, 4,466 min, MS: ES+ 445,4.

Etapa e. A una solución de (S)-2-((4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,13 g, 0,29 mmoles) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 15 ml) para producir sal de TFA de (S)-N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida (0,135 g, 0,29 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa f. A una solución de sal de TFA de (S)-N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida (0,13 g, 0,29 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,20 g, 1,4 mmoles) a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0,037 g, 0,35 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 85% en hexano). El producto bruto obtenido de la purificación cromatográfica instantánea se trituró adicionalmente con éter dietílico (2 ml), etanol (2 ml), metil terc-butil éter (2 ml), DCM (2 ml) y finalmente se secó. El producto bruto resultante se purificó nuevamente mediante cromatografía instantánea (MeOH al 2% en DCM). El producto obtenido de la purificación cromatográfica instantánea se destiló azeotrópicamente con etanol (2 x 5 ml) para producir el compuesto del título (0,028 g, 0,075 mmoles). LCMS: Método J, 3,581 min, MS: ES+ 370,40.

Los compuestos de la Tabla 17 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 68

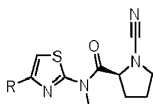
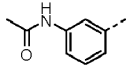
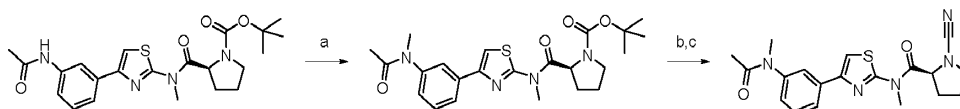




Tabla 17

Numero de Ejemplo	R-	Nombre	Amina Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
69		(S)-N-(4-(3-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	172848-45-2	H	3,68	370

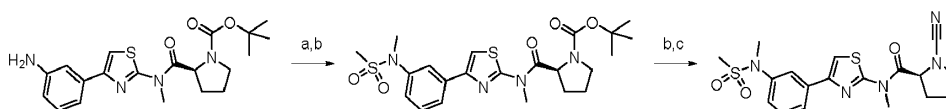
## Ejemplo 135 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(N-metilacetamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



- 5 Etapa a. A una solución agitada de (S)-2-((4-(3-acetamidofenil)tiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, (sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 68, etapas a-d) (0,35 g, 0,787 mmoles) en DMF (7 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (0,047 g, 1,181 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,13 g, 0,945 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexano) para producir (S)-2-(metil(4-(3-(N-metilacetamido)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 0,348 mmoles). LCMS: Método C, 2,10 min, MS: ES+ 459,48; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,94 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,51 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,90 - 4,93 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,33 - 2,37 (m, 1 H), 1,86 - 1,97 (m, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,22 (s, 9 H).
- 10
- 15

- Etapas b, c. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 68, etapas e, f. LCMS: Método H, 3,73 min, MS: ES+ 384,07; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,88 - 7,94 (m, 3 H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,14 - 5,17 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,38 - 2,45 (m, 2 H), 2,02 - 2,09 (m, 1 H), 1,91 - 1,97 (m, 1 H), 1,77 (s, 3 H).
- 20

## Ejemplo 136 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(N-metilmetilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida

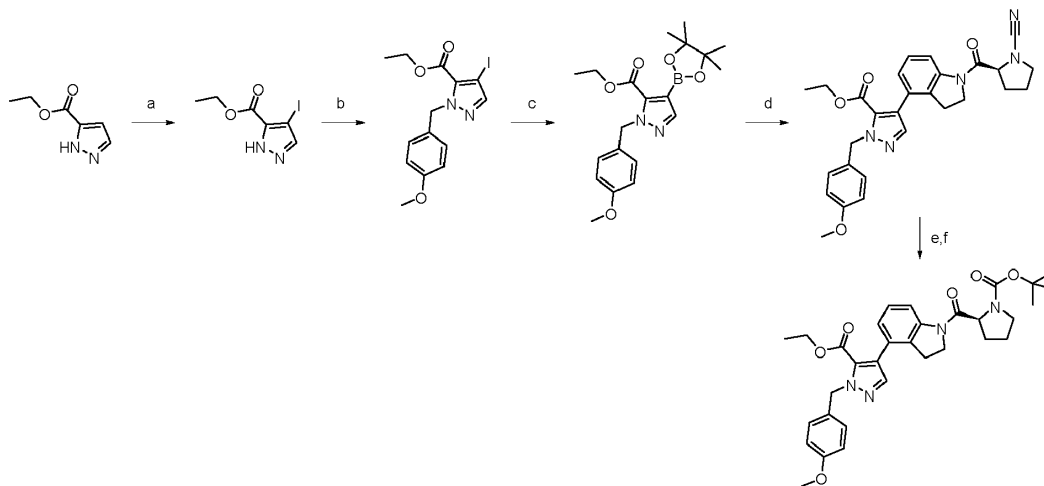


- 25 Etapa a. A una solución de (S)-2-((4-(3-aminofenil)tiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (sintetizado mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 68, etapas a-c) (0,6 g, 1,49 mmoles) en piridina (6 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,173 ml, 2,23 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a rt. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua fría (100 ml) y se extrajo utilizando EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para producir (S)-2-(metil(4-(3-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,57 g, 1,18 mmoles). LCMS: Método C, 2,073 min, MS: ES+ 481,6

- 30 Etapa b. A una solución de (S)-2-(metil(4-(3-(metilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato (0,5 g, 1,04 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 3,12 mmoles) a 0°C y se agitó a rt. Se añadió yoduro de metilo (0,22 g, 1,56 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 h a rt. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua fría (100 ml) y se extrajo utilizando EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se combinó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para producir (S)-2-(metil(4-(3-(N-metilmetilsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)carbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, cuantitativo) LCMS: Método C, 2,55 min, MS: ES+ 495,2
- 35

- Etapas c, d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 68, etapas e, f. LCMS: Método H, 4,14 min, MS: ES+ 420,00; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,89 - 7,94 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,40 (m, 1 H), 5,13 - 5,16 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,53 - 3,57 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,33-2,42 (m, 1 H), 2,03 - 2,07 (m, 1 H), 1,91 - 1,95 (m, 1 H), 1,80 - 1,85 (m, 1 H).
- 40

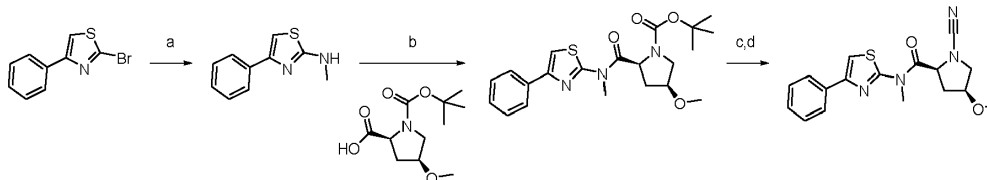
## Ejemplo 70 4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



- 5 Etapa a. A una solución de 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Número CAS 5932-27-4) (5 g, 35,7 mmoles) en MeCN (25 ml) se le añadieron N-yodosuccinimida (8,79 g, 39,24 mmoles) y TFA (1,18 g, 10,35 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (10,2 g). LCMS: Método C, 1,884 min, MS: ES+ 267,1. Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Etapa b. A una solución de 4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato (10,2 g, 38,34 mmoles) en MeCN (150 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,58 g, 76,69 mmoles) y cloruro de 4-metoxibencilo (7,35 g, 47,16 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (10% EtOAc en hexano) para producir 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (7 g, 18,1 mmoles) LCMS: Método C, 2,385 min. MS: ES+ 387,3.
- 15 Etapa c. A una solución de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,29 mmoles) en THF (30 ml) se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Número CAS 61676-62-8) (0,72 g, 3,88 mmoles) a -78°C. Se añadió n-butil litio (2,5 M en hexano) (1,55 ml, 3,88 mmoles) a la mezcla de reacción gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se sofocó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,58 g). Esta sustancia se utilizó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 Etapa d. Se preparó una solución de (S)-2-(4-bromoindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio B, 0,2 g, 0,51 mmoles) en DMF (4 ml) y agua (1 ml) en un vial de vidrio para microondas. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,21 g, 2,53 mmoles) y 1-(4-metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,586 g, 1,51 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se desgasificó a rt durante 10 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,037 g, 0,05 mmoles) a la mezcla de reacción y el vial de vidrio se selló. La mezcla de reacción se sometió a calentamiento por microondas a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexano) para producir 4-(1-((tert-butoxicarbonil)-L-prolil)indolin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,24 g, 0,41 mmoles) LCMS: Método C, 2,495 min, MS: ES+ 575,8.
- 25 Etapa e. A una solución de 4-(1-((tert-butoxicarbonil)-L-prolil)indolin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,24 g, 0,41 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,28 ml, 1,67 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente utilizando DCM (3 x 10 ml) para producir sal de TFA de (S)-1-(4-metoxibencil)-4-(1-prolilindolin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,18 g, 0,30 mmoles) LCMS: Método C, 1,898 min, MS: ES+ 475,7. Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30 Etapa f. A una solución de sal de TFA de (S)-1-(4-metoxibencil)-4-(1-prolilindolin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,25 mmoles) en THF (4 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,14 g, 1,02 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 10 minutos. Se añadió bromuro de cianógeno (0,04 g, 0,38 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión

reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 2,5% en DCM). El producto bruto obtenido después de la purificación cromatográfica se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para producir el compuesto del título (0,027 g, 0,054 mmoles) LCMS: Método H, 4,497 min, MS: ES+ 500,06.

Ejemplo 71 (2S,4S)-1-Ciano-4-metoxi-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida



5

Etapa a. Se preparó una solución de 2-bromo-4-feniltiazol (Número CAS 57516-16-2) (5 g, 20,8 mmoles) en metilamina al 33% en etanol (60 ml) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 96 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir N-metil-4-feniltiazol-2-amina (2,1 g, 11,03 mmoles). LCMS: Método C, 1,723 min, MS: ES+ 191,14. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,82 - 7,85 (dd, J = 3,2 Hz, 6,4 Hz, 2 H), 7,57 - 7,58 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 7,24 - 7,28 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 2,87 - 2,88 (d, J = 4,8 Hz, 3 H).

10

15

20

Etapa b. A una solución de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (Número CAS 83623-93-2) (0,077 g, 0,40 mmoles) en DMF (3 ml) se le añadieron TBTU (0,196 g, 0,61 mmoles) y DIPC (0,18 ml, 1,22 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 minutos. Se añadió N-metil-4-feniltiazol-2-amina (0,1 g, 0,40 mmoles) a la mezcla de reacción a rt y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 60°C durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 25 ml), ácido cítrico (2 x 25 ml) y solución de salmuera (50 ml). La fase orgánica recogida se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (2S,4S)-4-metoxi-2-(metil(4-feniltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: ES+ 418.

25

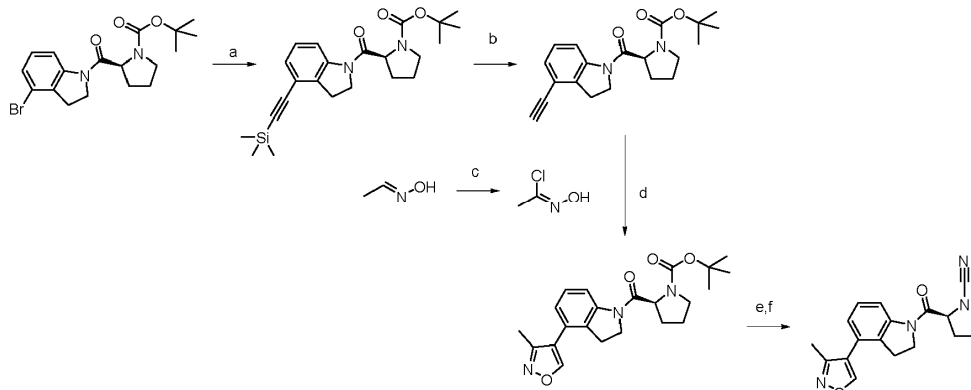
Etapa c. A una solución de (2S,4S)-4-metoxi-2-(metil(4-feniltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,47 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 5 ml) para producir sal de TFA de (2S,4S)-4-metoxi-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (0,2 g). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

Etapa d. A una solución de sal de TFA de (2S,4S)-4-metoxi-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (0,2 g, 0,46 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió TEA (0,17 ml, 0,92 mmoles) y bromuro de cianógeno (0,073 g, 0,53 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 15% en hexano) para producir el compuesto del título (0,030 g, 0,087 mmoles). LCMS: Método J, 4,176 min, MS: ES+ 343,27; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 - 7,98 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 5,12 - 5,16 (m, 1 H), 4,03 - 4,06 (m, 1 H), 3,74 - 3,78 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,52 - 3,55 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,64 - 2,70 (m, 1 H), 2,55 - 2,56 (m, 1H).

Ejemplo 72 (S)-2-(4-(3-Metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo



40

Etapa a. Se preparó una solución del intermedio B (0,3 g, 0,76 mmoles) en DMF (7 ml) en un tubo de vidrio para microondas. Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,055 g, 0,07 mmoles), TEA (0,2 ml, 1,52 mmoles) y trimetilsililacetileno

(0,38 g, 3,86 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. El tubo de vidrio se selló y se sometió a irradiación de microondas a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 15-20% en hexano) para producir (S)-2-(4-((trimetilsilil)etnil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,23 g, 0,55 mmoles). LCMS: Método C, 2,943 min, MS: ES+ 413,40.

Etapa b. A una solución de (S)-2-(4-((trimetilsilil)etnil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 0,50 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 g, 1,01 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir (S)-2-(4-etnilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,58 mmoles). LCMS: Método C, 2,387 min, MS: ES+ 341,50.

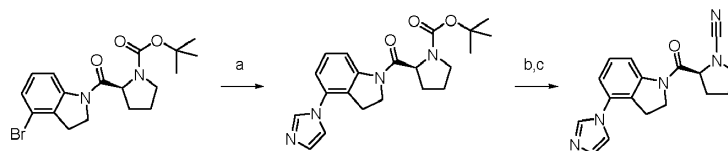
Etapa c. A una solución de oxima de acetaldehído (0,30 g, 5,08 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (0,68 g, 5,08 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir cloruro de N-hidroxiacetimidoilo (0,28 g, 3,01 mmoles). Esta sustancia se utilizó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa d. A una solución de (S)-2-(4-etnilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,57 mmoles) en THF (5 ml) se le añadieron cloruro de N-hidroxiacetimidoilo (0,28 g, 2,97 mmoles) y TEA (0,25 ml, 1,71 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (170 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50-60% en hexano) para producir (S)-2-(4-(3-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,38 mmoles). LCMS: Método H, 4,669 min, MS: ES+ 398,02.

Etapa e. A una solución de (S)-2-(4-(3-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato (0,14 g, 0,35 mmoles) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para producir sal de TFA de (S)-3-metil-4-(1-prolilindolin-4-il)isoxazol (0,11 g, 0,26 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,622 min, MS: ES+ 298,27.

Etapa f. A una solución de sal de TFA de (S)-3-metil-4-(1-prolilindolin-4-il)isoxazol (0,1 g, 0,24 mmoles) en THF (3 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1 g, 0,72 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,03 g, 0,29 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 55-70% en hexano) para producir el compuesto del título (0,025 g, 0,08 mmoles). LCMS: Método H, 3,907 min, MS: ES+ 322,96; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,74 - 4,77 (m, 1 H), 4,34 - 4,41 (m, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 2 H), 3,39 - 3,43 (m, 2 H), 2,31 - 2,37 (m, 4 H), 1,99 - 2,06 (m, 1 H), 1,87 - 1,94 (m, 2 H).

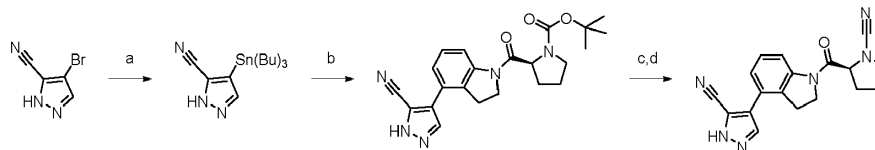
Ejemplo 73 (S)-2-(4-(1H-imidazol-1-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo



Etapa a. A una solución del intermedio B (0,8 g, 2,02 mmoles) en DMSO (15 ml) se le añadieron imidazol (0,14 g, 2,33 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,42 g, 3,03 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,99 g, 3,03 mmoles) y CuI (0,04 g, 0,20 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se filtró a través de Celite Hyflow. El producto filtrado resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se lavó con salmuera (2 x 80 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-4% en DCM) para producir (S)-2-(4-(1H-imidazol-1-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,65 mmoles). LCMS: Método C, 1,634 min, MS: ES+ 383,40.

Etapas b, c. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 2,447 min, MS ES+ 308,37.

## Ejemplo 74 4-(1-(Ciano-L-prolil)indolin-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo

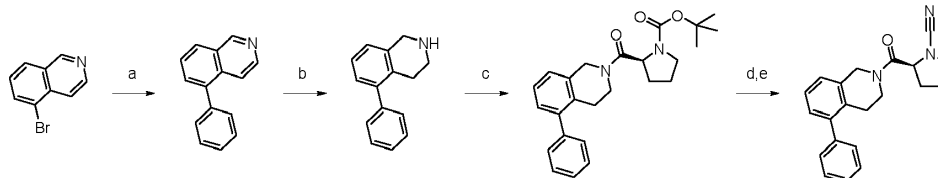


Etapa a. A una solución de 4-bromo-2H-pirazol-3-carbonitrilo (Número CAS 288246-16-2) (3 g, 17,4 mmoles) en THF (10 ml) se añadió n-butil litio (15% en hexano) (14,8 ml, 34,8 mmoles) gota a gota a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió cloruro de tri-n-butil estaño (8,5 g, 26,16 mmoles) a la mezcla de reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se sofocó con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 12% en hexano) para producir 4-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (3,2 g, 8,35 mmoles). LCMS: Método C, 3,294 min, MS: ES+ 384,4.

Etapa b. A una solución del Intermedio B (0,2 g, 0,51 mmoles) y 4-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (0,48 g, 1,26 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadieron tri(2-furil)fosfina (0,023 g, 0,10 mmoles) y LiCl (0,063 g, 1,52 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,023 g, 0,02 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a  $140^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote preparado en la misma escala mediante un método idéntico, a continuación, se vertió en agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 1% en DCM) para producir (S)-2-(4-(5-ciano-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 0,44 mmoles) LCMS: Método C, 2,010 min, MS: ES+ 352,3 (M-56).

Etapas c, d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método H, 2,91 min, MS ES+ 333,01.

## Ejemplo 75 (S)-2-(5-Fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

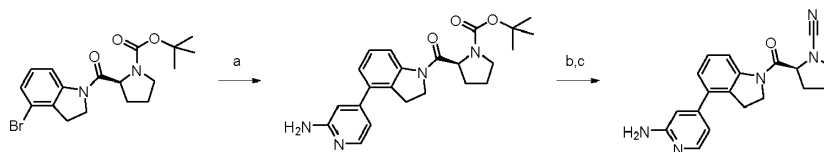


Etapa a. A una solución de 5-bromoisoquinolina (Número CAS 34784-04-8) (1 g, 4,8 mmoles) en tolueno (10 ml), agua (5 ml) y EtOH (2,5 ml) se le añadieron  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,02 g, 9,6 mmoles) y ácido fenilborónico (0,586 g, 4,8 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,278 g, 0,24 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir la 5-fenilisoquinolina (1 g, 4,87 mmoles) LCMS: Método C, 1,782 min, MS: ES+ 205,8. Etapa b. A una solución de 5-fenilisoquinolina (1 g, 4,87 mmoles) en MeOH (7 ml) se le añadió  $\text{PtO}_2$  (0,8 g) a rt. La mezcla de reacción se purgó con gas  $\text{H}_2$  a rt durante 6 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite Hyflow y se concentró a presión reducida para producir 5-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,6 g, 2,8 mmoles). Esta sustancia se utilizó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,600 min, MS: ES+ 209,9.

Etapa c. A una solución de BOC-L-Prolina (0,25 g, 1,15 mmoles) en THF (5 ml) se le añadieron HATU (0,55 g, 1,44 mmoles) y DIPEA (0,33 ml, 1,92 mmoles) a  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. Se añadió 5-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,2 g, 0,96 mmoles) a la mezcla de reacción a  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 3% en DCM) para producir el (S)-2-(5-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 0,49 mmoles). LCMS: Método C, 2,458 min, MS: ES+ 407,38.

Etapas d, e. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 4,14 min, MS ES+ 332,23.

## Ejemplo 76 (S)-2-(4-(2-Aminopiridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

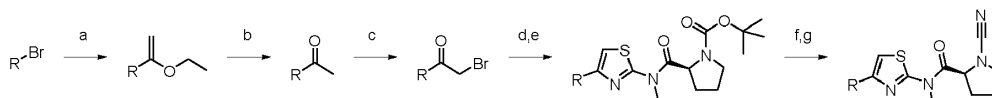


5 Etapa a. Se preparó una solución del Intermedio B (0,3 g, 0,76 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (Número CAS 1195995-72-2) (0,200 g, 0,91 mmoles) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 5 ml) en un vial de vidrio. Se añadió  $K_2CO_3$  (0,314 g, 2,27 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (0,043 g, 0,037 moles) a la mezcla de reacción a rt. El vial de vidrio se selló y se sometió a calentamiento a  $85^\circ C$  (temperatura externa) durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH al 2-3% en DCM) para producir (S)-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)indolin-1-carbonil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,256 g, 0,63 mmoles). LCMS: Método C, 1,68 min, MS: ES+ 409,47.

10 Etapa b. A una solución de (S)-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,250 g, 0,61 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2,0 ml) a  $0^\circ C$ . La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 5 ml) y se trituró adicionalmente con éter dietílico (2 x 5 ml) para producir sal de TFA de (S)-4-(2-aminopiridin-4-il)-1-prolilindolina (0,321 sol). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,414 min, MS: ES+ 309,48.

15 Etapa c. A una solución de sal de TFA de (S)-4-(2-aminopiridin-4-il)-1-prolilindolina (0,321 g, 0,76 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (0,314 g, 2,28 mmoles) a  $0^\circ C$ . Se añadió bromuro de cianógeno (0,081 g, 0,76 mmoles) a la mezcla de reacción a  $0^\circ C$ . La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH al 2-3% en DCM) para producir el compuesto del título (0,051 g, 0,15 mmoles). LCMS: Método J, 2,727 min, MS: ES+ 334,39.

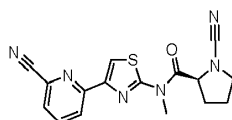
25 Esquema 10



Reactivos y condiciones: a) 1-etoxi-1-(tributylestannil)etileno,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , MeCN,  $70^\circ C$ ; b) HCl ac. 2,5 M, THF; c)  $Br_2/AcOH$  d) N-metiltiourea, EtOH; e) BOC-L-prolina, HATU, DIPEA, THF; f) TFA, DCM; g) bromuro de cianógeno,  $K_2CO_3$ , THF.

## 30 Ejemplo 77 (S)-1-Ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

(Preparado según el Esquema 10)



35 Etapa a. A una solución de 6-bromopicolinonitrilo (Número CAS 122918-25-6) (1,0 g, 5,46 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 1-etoxi-1-(tributylestannil)etileno (Número CAS 97674-02-7) (1,97 g, 5,46 mmoles) a rt. La mezcla de reacción resultante se desgasificó durante 10 minutos antes de la adición de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,19 g, 0,27 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a  $70^\circ C$  durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 8% en hexano) para producir 6-(1-etoxivinil)picolinonitrilo (0,48 g, 2,75 mmoles). LCMS: Método C, 2,39 min, MS: ES+ 175,04.

40 Etapa b. A una solución de 6-(1-etoxivinil)picolinonitrilo (0,55 g, 3,15 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió una solución acuosa de HCl 2,5 M (1,37 ml) a rt y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml), se neutralizó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para producir 6-acetilpicolinonitrilo (0,47 g, 3,21 mmoles). LCMS: Método C, 1,88 min, MS: ES+ 147,09.

5 Etapa c. A una solución de 6-acetilpicolinonitrilo (0,1 g, 0,68 mmoles) en ácido acético (10 ml) se le añadió bromo (0,108 g, 0,68 mmoles) en ácido acético glacial (5 ml) gota a gota a 15°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y se neutralizó con adición lenta de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 6-(2-bromoacetil)picolinonitrilo (0,4 g, 1,77 mmoles). MS: ES+ 224,7; 226,7.

10 Etapas d- g. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 46 LCMS: Método J, 3,80 min, MS: ES+ 339,47; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,35 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1 H), 5,14 - 5,18 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51- 3,60 (m, 2 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,03 - 2,11 (m, 1 H), 1,91- 1,99 (m, 1 H), 1,82 - 1,86 (m, 1 H).

Los compuestos de la Tabla 18 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 77

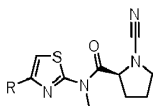
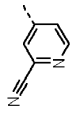
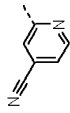
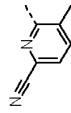
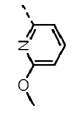
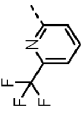
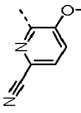
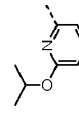


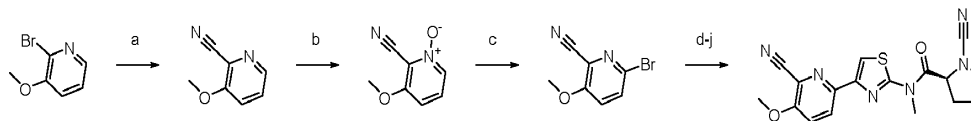
Tabla 18

Numero de Ejemplo	R	Nombre	Bromuro de arilo Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
78		(S)-1-ciano-N-(4-(2-cianopiridin-4-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	62150-45-2	J	3,74	339,43	8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,24 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,15 - 5,18 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,53 - 3,60 (m, 2 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,03 - 2,10 (m, 1 H), 1,91 - 1,99 (m, 1 H), 1,83 - 1,85 (m, 1 H)
79		(S)-1-ciano-N-(4-(4-cianopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	10386-27-3	H	4,01	339,00	8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,81 - 7,83 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 5,15 - 5,18 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 2,36 - 2,44 (m, 1 H), 2,06 - 2,10 (m, 1 H), 1,91 - 1,99 (m, 1 H), 1,79 - 1,86 (m, 1 H)
80		(S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	450844-27-6	J	3,85	353,26	7,98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,92 - 7,93 (m, 2 H), 5,14 - 5,17 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 2,33-2,44 (m, 1 H), 2,03 - 2,09 (m, 1 H), 1,95 - 1,99 (m, 1 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H)
81		(S)-1-ciano-N-(4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	40473-07-2	H	4,79	343,86	7,93 (s, 1 H), 7,77 - 7,81 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 4,0, 0,8 Hz, 1 H), 5,14 - 5,16 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,53 - 3,57 (m, 2 H), 2,37 - 2,42 (m, 1 H), 2,04 - 2,08 (m, 1 H), 1,92 - 1,96 (m, 1 H), 1,81 - 1,86 (m, 1 H)



Numero de Ejemplo	R	Nombre	Bromuro de arilo Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+	RMN H1 (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
82		(S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida	189278-27-1	H	4,99	381,91	8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,20 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,14 - 5,17 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 2,38 - 2,43 (m, 1 H), 2,04 - 2,10 (m, 1 H), 1,91 - 1,96 (m, 1 H), 1,79 - 1,86 (m, 1 H)
137		(S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	1112851-37-2	J	3,50	369,48	8,05 (s, 1 H), 8,02-8,03 (d, 1 HJ = 2,8 Hz), 7,74-7,76 (d, 1 HJ = 8,8 Hz), 5,14-5,17 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,53-3,57 (m, 2 H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 1 H), 1,91-1,97 (m, 1 H), 1,80- 1,85 (m, 1 H)
138		(S)-1-ciano-N-(4-(6-isopropoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida	463336-87-0	J	4,94	372,38	7,86 (s, 1 H), 7,76 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,35 - 5,42 (m, 1 H), 5,13 - 5,16 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 2,37 - 2,42 (m, 1 H), 2,03 - 2,10 (m, 1 H), 1,94 - 1,99 (m, 1 H), 1,78 - 1,92 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6 H)

## Ejemplo 83 (S)-1-Ciano-N-(4-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



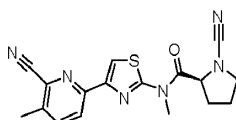
Etapa a. Una solución de 2-bromo-3-metoxipiridina (Número CAS 24100-18-3) (3,0 g, 16,04 mmoles) en DMA (10 ml) se desgasificó a rt durante 15 minutos antes de la adición de polvo de zinc (0,209 g, 3,20 mmoles),  $Zn(CN)_2$  (1,50 g, 12,83 mmoles),  $Pd_2(dba)_3$  (0,29 g, 0,320 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,36 g, 0,64 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó en microondas a  $140^\circ C$  durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se vertió en agua (200 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (28% de EtOAc en hexano) para producir 3-metoxipicolinonitrilo (2,1 g, 15,6 mmoles). LCMS: Método C, 1,65 min, MS: ES+ 135,04; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,31 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,73 - 7,80 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H).

Etapa b. A una solución de 3-metoxipicolinonitrilo (1,9 g, 14,16 mmoles) en DCM (50 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (55-75% en agua) (6,11 g, 21,24 mmoles) en porciones a rt. La mezcla de reacción se calentó a  $65^\circ C$  durante 30 h. La reacción resultante se enfrió a rt y se vertió en una solución saturada de  $NaHCO_3$  (800 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  (350 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 4% en DCM) para producir 1-óxido de 2-ciano-3-metoxipiridina (1,65 g, 10,98 mmoles). LCMS: Método H, 2,15 min, MS: ES+ 150,92

Etapa c. Una mezcla de 1-óxido de 2-ciano-3-metoxipiridina (1,6 g, 10,65 mmoles) y  $POBr_3$  (10,69 g, 37,3 mmoles) se calentó a  $90^\circ C$  durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se vertió en agua helada (200 ml). La mezcla obtenida se neutralizó mediante la adición lenta de una solución saturada de  $NaHCO_3$  (700 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 9,5% en hexano) para producir 6-bromo-3-metoxipicolinonitrilo (0,45 g, 2,12 mmoles). LCMS: Método C, 2,00 min, MS: ES+ 213,05; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H)

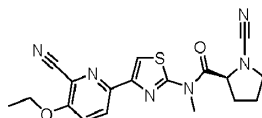
Etapas d-j. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 77 LCMS: Método J, 3,91 min, MS: ES+ 369,23; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,90 (m, 2 H), 5,14 - 5,17 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,03 - 2,10 (m, 1 H), 1,91 - 1,97 (m, 1 H), 1,78 - 1,86 (m, 1 H).

## Ejemplo 84 (S)-1-Ciano-N-(4-(6-ciano-5-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



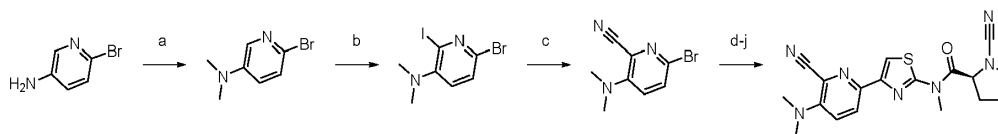
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 83 utilizando 2-bromo-3-metilpiridina (Número CAS 3430-17-9) en la etapa a. LCMS: Método H, 4,49 min, MS: ES+ 351,90; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,02 - 8,05 (m, 2 H), 5,14 - 5,17 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,03 - 2,09 (m, 1 H), 1,91 - 1,95 (m, 1 H), 1,80 - 1,85 (m, 1 H).

## Ejemplo 139 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-etoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



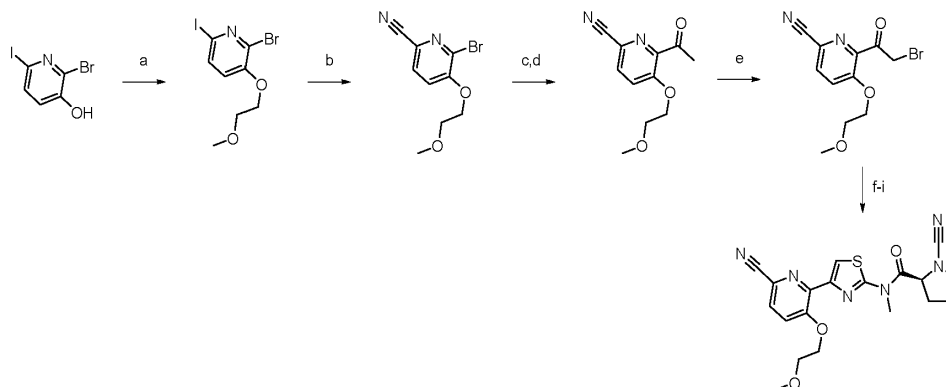
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 83 utilizando 2-bromo-3-etoxipiridina (Número CAS 89694-54-2) en la etapa a. LCMS: Método H, 4,50 min, MS: ES+ 382,9; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,89 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 5,14 - 5,17 (m, 1 H), 4,31 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,51 - 3,58 (m, 2 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,04 - 2,09 (m, 1 H), 1,91 - 1,99 (m, 1 H), 1,79 - 1,86 (m, 1 H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

## Ejemplo 140 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-(dimetilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



- 5 Etapa a. A una solución de 6-bromopiridin-3-amina (Número CAS 97-65-4) (1 g, 5,78 mmoles) en ácido fórmico (5 ml) se le añadió para-formaldehído (1,5 g, 1,5 eq p/p) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua helada, se alcalinizó utilizando carbonato de sodio sólido y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica se combinó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir 6-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (0,43 g, 2,160 mmoles). LCMS: Método C, 1,77 min, MS: ES+ 201,14. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,31-8,32 (d, 1 H), 7,84-7,85 (d, 1 H), 7,33-7,35 (d, 1 H), 2,91 (s, 6 H).
- 10 Etapa b. A una solución de 6-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (1,2 g, 6,03 mmoles) en etanol (20 ml) se le añadieron sulfato de plata (2,067 g, 6,63 mmoles) y yodo (1,81 g, 7,24 mmoles) a rt. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml), se alcalinizó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó y se lavó con una solución de tiosulfato de sodio (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexano) para producir 6-bromo-2-yodo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (1,45 g, 4,45 mmoles). LCMS: Método C, 2,17 min, MS: ES+ 327,13.
- 15 Etapa c. A una solución de 6-bromo-2-yodo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (1,4 g, 4,29 mmoles) en DMSO (10 ml) se le añadió cianuro de cobre (0,382 g, 4,294 mmoles) a rt. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C durante 7 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua fría (100 ml) y se extrajo utilizando EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexano) para producir 6-bromo-3-(dimetilamino)picolinonitrilo (0,56 g, 2,48 mmoles). LCMS: Método C, 2,32 min, MS: ES+ 226. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,795 (s, 1 H), 7,63-7,66 (m, 2 H), 7,35-7,39 (m, 2 H), 7,12-7,16 (t, 1 H), 4,03-4,08 (m, 1 H), 3,94-3,98 (m, 1 H), 3,32-3,39 (m, 1 H), 2,76-2,83 (m, 1 H), 2,66-2,77 (m, 1 H).
- 20 Etapas d-j. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 77 LCMS: Método H, 4,41 min, MS: ES+ 382,00; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,13 - 5,18 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 3,10 (s, 6 H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,02 - 2,09 (m, 1 H), 1,91- 1,96 (m, 1 H), 1,85 - 1,87 (m, 1H).

## Ejemplo 141 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



- 30 Etapa a. A una solución agitada de 2-bromo-3-hidroxi-6-yodopiridina (Número CAS 129611-32-1) (2,4 g, 8,027 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (0,64 g, 16,05 mmoles) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió 2-bromoetil metil éter (Número CAS 6482-24-2) (2,26 g, 16,29 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se diluyó con solución de salmuera (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna (8,6% de EtOAc en hexano) para producir terc-butil 2-bromo-6-yodo-3-(2-metoxietoxi)piridina (2,37 g, 6,64 mmoles). LCMS: Método C, 2,10 min, MS: ES+ 358,2, 360,13; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz,
- 35

DMSO-d6)  $\delta$  ppm 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,68 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,32 (s, 3 H).

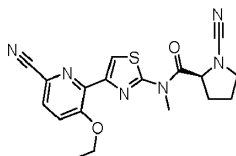
5 Etapa b. A una solución agitada de 2-bromo-6-yodo-3-(2-metoxietoxi)piridina (2,3 g, 6,44 mmoles) en DMF (12 ml) se le añadió cianuro de zinc (0,753 g, 6,44 mmoles) a rt en atmósfera de nitrógeno. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,521 g, 0,451 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción a rt y se calentó a 90°C durante 9 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 23% en hexano) para producir 6-bromo-5-(2-metoxietoxi)picolinonitrilo (1,22 g, 4,76 moles). LCMS: Método C, 2,15 min, MS: ES+ 257, 259,0; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 8,10 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,73 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,35 (s, 3 H).

Etapas c, d. Utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 77, etapas a, b.

15 Etapa e. A una solución agitada de 6-acetil-5-(2-metoxietoxi)picolinonitrilo (1,14 g, 5,18 mmoles) en THF (15 ml) se le añadió perbromuro de hidrobromuro de piridina (Número CAS 39416-48-3) (1,98 g, 6,218 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua DM (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con agua DM (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexano) para producir 6-(2-bromoacetil)-5-(2-metoxietoxi)picolinonitrilo (1,3 g, 4,36 mmoles). LCMS: Método C, 1,83 min, MS: ES+ 299,2, 301,3.

20 Etapas f-i. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 77, etapas g-j. LCMS: Método H, 3,71 min, MS: ES+ 413,01; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 8,04 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,15-5,18 (m, 1 H), 4,38 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,79 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,51- 3,58 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,36 - 2,45 (m, 2 H), 2,03 - 2,07 (m, 1 H), 1,93 - 1,96 (m, 1 H), 1,79 - 1,86 (m, 1 H).

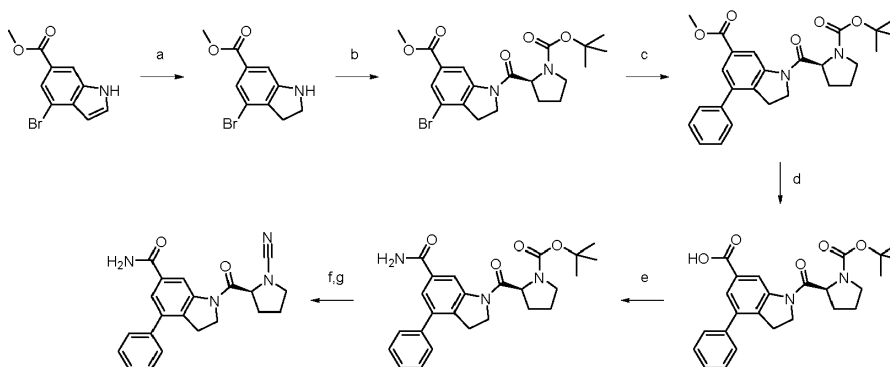
25 Ejemplo 142 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-etoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 141 LCMS: Método H, 3,98 min, MS: ES+ 383,03; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 8,0 - 8,02 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,14 - 5,17 (dd, J = 3,6 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 4,29 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,51- 3,60 (m, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,02 - 2,09 (m, 1 H), 1,92 - 1,98 (m, 1 H), 1,81- 1,88 (m, 1 H), 1,43 - 1,50 (m, 3 H).

30

Ejemplo 85 1-(Ciano-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxamida



35 Etapa a. A una solución de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (Número CAS 882679-96-1) (1,0 g, 3,95 mmoles) en TFA (5 ml) se le añadió trietilsilano (1,9 ml, 11,86 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10% en hexano) para producir 4-bromoindolin-6-carboxilato de metilo (0,75 g, 29,4 mmoles). LCMS: Método C, 2,31 min,

MS: ES+ 256,3, 258,3; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

5 Etapa b. Una suspensión de BOC-L-prolina (0,70 g, 3,230 mmoles), 4-bromoindolin-6-carboxilato de metilo (0,55 g, 2,150 mmoles), DCC (0,89 g, 4,310 mmoles) en DMF (0,1 ml) se calentó en un microondas a 130°C durante 40 min. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 15% en hexano) y se secó bien para producir 4-bromo-1-((terc-butoxicarbonil)-L-prolil)indolin-6-carboxilato de metilo (0,26 g, 0,575 mmoles). LCMS: Método C, 2,62 min, MS: ES+ 453,7, 455,7.

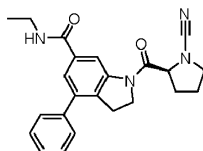
10 Etapa c. A una solución de 4-bromo-1-((terc-butoxicarbonil)-L-prolil)indolin-6-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,55 mmoles) en DMF:agua (9:1) (8 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (0,07 g, 0,61 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,176 g, 1,66 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos antes de añadir PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,04 g, 0,055 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 15% en hexano) para producir 1-((terc-butoxicarbonil)-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,555 mmoles). LCMS: Método C, 2,60 min, MS: ES+ 451,56.

20 Etapa d. A una solución de 1-((terc-butoxicarbonil)-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,55 mmoles) en metanol:agua (9:1) (8 ml) se añadió le NaOH (0,067 g, 1,66 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se vertió rápidamente en agua (20 ml), se filtró a través de Celite Hyflow. El pH del producto filtrado resultante se ajustó hasta 2 mediante la adición de HCl 1M. Los sólidos resultantes se filtraron al vacío y se secaron bien para producir ácido 1-((terc-butoxicarbonil)-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxílico (0,19 g, 0,436 mmoles). LCMS: Método C, 2,36 min, MS: ES+ 437,8; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm. 12,95 (br s, 1H), 8,68 - 8,71 (m, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 4H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 4,50 - 4,58 (m, 1H), 4,13 - 4,31 (m, 2H), 3,23 - 3,43 (m, 4H), 2,22 - 2,32 (m, 1H), 1,83 - 1,93 (m, 3H), 1,27 - 1,41 (m, 9H).

30 Etapa e. A una solución de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxílico (0,17 g, 0,39 mmoles) en THF (7 ml) se le añadieron HATU (0,30 g, 0,78 mmoles) y DIPEA (0,2 ml, 1,12 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato de amonio (0,06 g, 0,78 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1% en DCM) para producir (S)-2-(6-carbamoil-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,115 g, 0,264 mmoles). LCMS: Método C, 2,21 min, MS: ES+ 436,8; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,57 - 8,62 (m, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 5H), 7,41 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (br s, 1H), 4,51 - 4,58 (m, 1H), 4,15 - 4,29 (m, 2H), 3,21 - 3,44 (m, 4H), 2,22 - 2,33 (m, 1H), 1,81 - 1,99 (m, 3H), 1,27 - 1,41 (m, 9H).

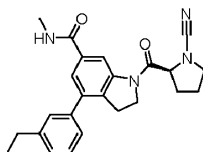
40 Etapas f, g. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 3,59 min, MS: ES+ 361,61; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,61 (s, 1 H), 8,04 (br s, 1 H), 7,63 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,40-7,55 (m, 5 H), 7,33 (br s, 1 H), 4,75 - 4,78 (m, 1 H), 4,30 - 4,32 (m, 1 H), 4,05 - 4,07 (m, 1 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,22 - 3,34 (m, 2 H), 2,29 - 2,34 (m, 1 H), 1,89 - 1,99 (m, 3 H).

Ejemplo 86 1-(Ciano-L-prolil)-N-etil-4-fenilindolin-6-carboxamida



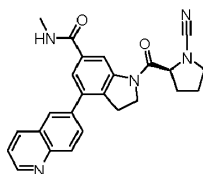
45 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 85 utilizando etilamina en la etapa e. LCMS: Método J, 3,93 min, MS: ES+ 389,77; RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,59 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,54 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 4 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 4,76 - 4,79 (m, 1 H), 4,28 - 4,35 (m, 1 H), 4,03 - 4,09 (m, 1 H), 3,49 - 3,59 (m, 2 H), 3,20 - 3,32 (m, 4 H), 2,29 - 2,34 (m, 1 H), 1,89 - 2,02 (m, 3 H), 1,12 (t, J = 3,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 87 1-(Ciano-L-prolil)-4-(3-etilfenil)-N-metilindolin-6-carboxamida



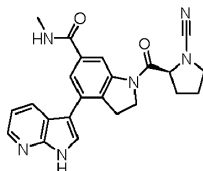
5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 85 utilizando ácido 3-etilfenilborónico en la etapa c y metilamina en la etapa e. LCMS: Método H, 4,38 min, MS: ES+ 403,14; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 3 H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,75 - 4,78 (m, 1 H), 4,28 - 4,34 (m, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 2,79 (d, J = 4,4, 3 H), 2,66 - 2,72 (m, 2 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 1,89 - 2,03 (m, 3 H), 1,22 - 1,26 (m, 3 H).

Ejemplo 88 1-(Ciano-L-prolil)-N-metil-4-(quinolin-6-il)indolin-6-carboxamida



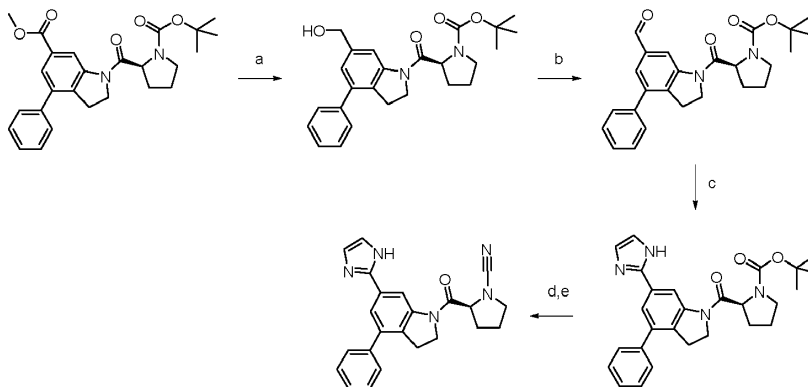
10 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 85 utilizando ácido quinolin-6-borónico en la etapa c y metilamina en la etapa e. LCMS: Método H, 3,40 min, MS: ES+ 426,30; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,12 - 8,16 (m, 2 H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,59 - 7,62 (m, 1 H), 4,79 - 4,80 (m, 1 H), 4,35 - 4,37 (m, 1 H), 4,09 - 4,13 (m, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 2 H), 3,38 - 3,45 (m, 2 H), 2,79 (d, J = 4,4, 3 H), 2,30 - 2,35 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 3 H).

Ejemplo 89 1-(Ciano-L-prolil)-N-metil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)indolin-6-carboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 85 utilizando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (Número CAS 942070-47-5) en la etapa c y metilamina en la etapa e. LCMS: Método H, 3,11 min, MS: ES+ 415,19; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,03 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,30 - 8,31 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,76 (m, 2 H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H), 4,76 - 4,79 (m, 1 H), 4,33 - 4,35 (m, 1 H), 4,08 - 4,10 (m, 1 H), 3,52 - 3,57 (m, 2 H), 3,26 - 3,38 (m, 2 H), 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3 H), 2,30 - 2,35 (m, 1 H), 1,87 - 2,01 (m, 3 H).

25 Ejemplo 90 (S)-2-(6-(1H-imidazol-2-il)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo



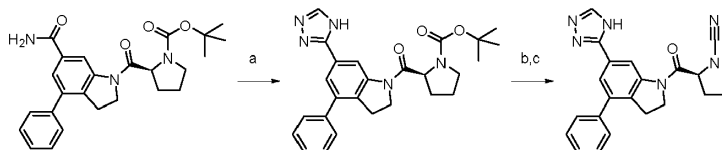
Etapa a. A una solución de 1-((terc-butoxicarbonil)-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxilato de metilo (descrito en las etapas a-c del Ejemplo 85) (1,500 g, 3,33 mmoles) en THF (15 ml) se le añadió una solución de LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (4 ml, 4,00 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a -20°C y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción resultante se sofocó con una adición lenta de agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 40% en hexano) para producir (S)-2-(6-(hidroximetil)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 2,84) LCMS: Método C, 2,36 min, MS: ES+ 423,38.

Etapa b. A una solución de (S)-2-(6-(hidroximetil)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,200 g, 2,84) en DCM (15 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,40 g, 5,66 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de lecho de celite y se lavó con DCM (50 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexano) para producir (S)-2-(6-formil-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,60 g, 1,43 mmoles). LCMS: Método C, 2,59 min, MS: ES+ 365,30 (M-56).

Etapa c. A una solución de (S)-2-(6-formil-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,60 g, 1,43 mmoles) en etanol (6 ml) se le añadió un solución de glioxal (40% p/p en agua) (0,2 ml, 1,57 mmoles) a 0°C. Se añadió una solución de NH<sub>4</sub>OH (solución acuosa al 25%) (0,9 ml, 13,1 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 46 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 3% en DCM) para producir (S)-2-(6-(1H-imidazol-2-il)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 0,327 mmoles). LCMS: Método C, 2,017 min, MS: ES+ 459,28.

Etapas d, e. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método H, 3,89 min, MS: ES+ 384,11; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,60 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 4 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 4,77 - 4,80 (m, 1 H), 4,28 - 4,35 (m, 1 H), 4,02 - 4,10 (m, 1 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 2,30 - 2,35 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 3 H).

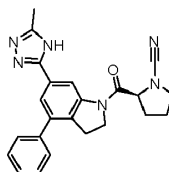
Ejemplo 91 (S)-2-(4-Fenil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo



Etapa a. Una mezcla de (S)-2-(6-carbamoiil-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (descrito como etapas a-e de Ejemplo 85) (0,22 g, 0,505 mmoles) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (10 ml) a rt. Se añadió hidrato de hidrazina (0,05 ml, 1,01 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en NaHCO<sub>3</sub> saturado. La solución (50 ml) y el sólido resultante se filtraron al vacío. Los sólidos obtenidos se secaron bien para producir (S)-2-(4-fenil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,19 g, 0,414 mmoles). LCMS: Método C, 2,17 min, MS: ES+ 460,85; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm. 13,86 (br s, 1H), 8,82 - 8,85 (m, 1H), 8,38 - 8,43 (m, 1H), 7,74 - 7,75 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 4H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 4,52 - 4,59 (m, 1H), 4,15 - 31 (m, 2H), 3,16 - 3,50 (m, 4H), 2,23 - 2,33 (m, 1H), 1,83 - 1,94 (m, 3H), 1,27 - 1,40 (m, 9 H).

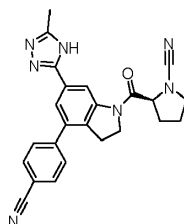
Etapas b, c. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 3,71 min, MS: ES+ 385,68; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) δ ppm 14,10 - 14,4 (m, 1H), 8,84 (m, 1 H), 8,63 (m, 1H), 7,78 (s, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 5 H), 4,75 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,29 - 4,35 (m, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 1 H), 3,45 - 3,62 (m, 2 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 2,31 - 2,40 (m, 1 H), 1,93 - 2,07 (m, 3 H).

Ejemplo 92 (S)-2-(6-(5-Metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo



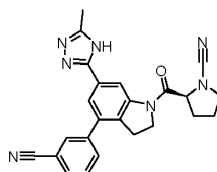
- 5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 91 utilizando dimetilacetal de N,N-dimetilacetamida en la etapa a. LCMS: Método H, 3,70 min, MS: ES+ 399,08; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,69 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 5 H), 4,76 - 4,79 (m, 1 H), 4,28 - 4,35 (m, 1 H), 4,06 - 4,10 (m, 1 H), 3,52 - 3,57 (m, 2 H), 3,21- 3,29 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,28 - 2,35 (m, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 3 H).

Ejemplo 93 (S)-2-(4-(4-Cianofenil)-6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)-pirrolidin-1-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 92 LCMS: Método J, 3,62 min, MS: ES+ 424,40; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,71- 14,15 (m, 1 H), 8,84 - 8,81 (m, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H), 7,73 - 7,78 (m, 3 H), 4,78 - 4,79 (m, 1 H), 4,30-4,33 (m, 1 H), 4,06 - 4,10 (m, 1 H), 3,52 - 3,57 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 1,89 - 2,00 (m, 3 H).

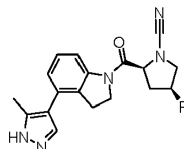
Ejemplo 94 (S)-2-(4-(3-Cianofenil)-6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)-pirrolidin-1-carbonitrilo



- 15 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el el Ejemplo 92. LCMS: Método H, 3,63 min, MS: ES+ 424,40; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,71- 14,09 (m, 1 H), 8,83 - 8,86 (m, 1 H), 8,02 - 8,05 (m, 1 H), 7,87 - 7,90 (m, 2 H), 7,69 - 7,73 (m, 2 H), 4,78 - 4,79 (m, 1 H), 4,32 - 4,36 (m, 1 H), 4,06 - 4,08 (m, 1 H), 3,50 - 3,57 (m, 2 H), 3,21- 3,31 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,30 - 2,35 (m, 1 H), 1,89 - 2,01 (m, 3 H).

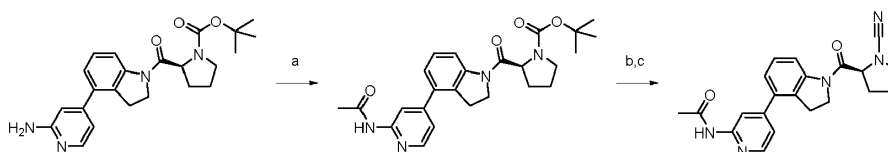
20 Ejemplo 95 (2S,4S)-4-Fluoro-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

(Preparado según el Esquema 3)



- 25 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 19 utilizando ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxílico (Número CAS 203866-13-1) en la etapa a. LCMS: Método H, 3,19 min, MS: ES+ 339,93; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + gota de TFA) δ ppm 8,07 (d, J = 6 Hz, 2 H), 7,27 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,33 (d, J = 53,2, 1 H), 4,86 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,19 - 4,23 (m, 1 H), 3,98 - 4,04 (m, 1 H), 3,87 - 3,91 (m, 2 H), 3,10-3,16 (m, 2 H), 2,63 - 2,72 (m, 1 H), 2,31- 2,43 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H).



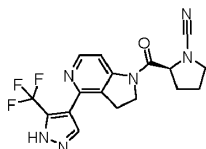
Ejemplo 96 *N*-(4-(1-(Ciano-*L*-prolil)indolin-4-il)piridin-2-il)acetamida

5 Etapa a. A una solución de *tert*-butil (S)-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato (preparado mediante un procedimiento similar al descrito para las etapas a y b del Ejemplo 19) (0,228 g, 0,56 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió piridina (0,06 ml, 0,73 mmoles) a 0°C. Se añadió anhídrido acético (0,06 ml, 0,56 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de ácido cítrico (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con *n*-pentano (3 x 10 ml), éter dietílico (2 x 5 ml) y se secó a alto vacío para producir (S)-2-(4-(2-acetamidopiridin-4-ilo)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,166 g, 0,37 mmoles). LCMS: Método C, 2,06, MS: ES+ 451,80

15 Etapas b, c. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método C, 1,79 min, MS: ES+ 376,60; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,62 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,20 - 8,22 (m, 2 H), 7,36 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,16 (m, 1 H), 4,73 - 4,74 (m, 1 H), 4,26-4,30 (m, 1 H), 4,02 - 4,09 (m, 1 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 2,27 - 2,36 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,95 - 2,03 (m, 1 H), 1,86 - 1,93 (m, 2 H).

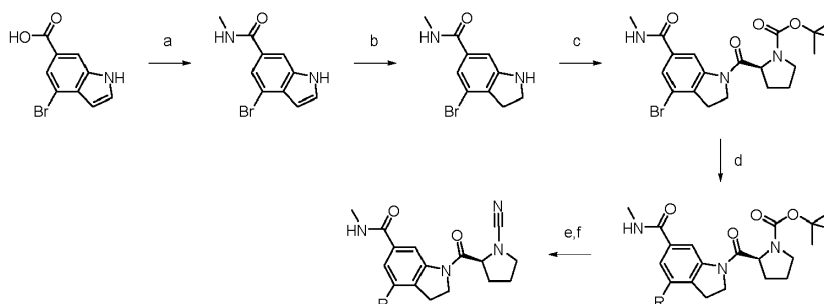
Ejemplo 97 (S)-2-(4-(5-(Trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-*c*]piridin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo

20 (Preparado según el Esquema 5)



25 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 39 utilizando 4-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-*c*]piridina (Número CAS 494767-29-2) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (Número CAS 1218790-40-9) en la etapa a. LCMS: Método J, 2,78 min, MS: ES+ 377,64; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,84 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,76 - 4,77 (m, 1 H), 4,34 - 4,38 (m, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 2 H), 3,17 - 3,25 (m, 2 H), 2,27 - 2,36 (m, 1 H), 1,94 - 2,02 (m, 1 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H).

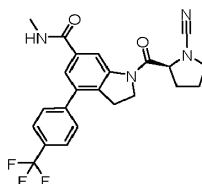
## Esquema 11



30 Reactivos y condiciones: a) Metilamina, HATU, DIEA, DCM, rt, 16 h b) Et<sub>3</sub>SiH, TFA, 0°C, 4 h c) BOC-*L*-prolina, HATU, DIPEA, DMF, rt, 16 h d) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-dioxano, agua, 100°C, 16 h e) HCl/EtOAc, rt, 2 h f) bromuro de cianógeno, NaHCO<sub>3</sub>, EtOH, rt, 16 h

## Ejemplo 98 1-(Ciano-L-prolil)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)indolin-6-carboxamida

(Preparado según el Esquema 11)



- 5 Etapa a. A una solución de ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (8,00 g, 33,3 mmoles) en DCM (150 ml) se le añadieron HATU (12,67 g, 33,3 mmoles), DIPEA (14,0 ml, 80,0 mmoles) e hidrocloreuro de metilamina (2,25 g, 33,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-bromo-N-metil-1H-indol-6-carboxamida (8,00 g, bruta) en forma de un sólido de color blanquecino. MS: ES+ 254,8.
- 10 Etapa b. A una solución de 4-bromo-N-metil-1H-indol-6-carboxamida (8,00 g, 31,6 mmoles) en TFA (50 ml) se le añadió trietilsilano (10,1 ml, 63,2 mmoles) a 0°C, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción se sofocó mediante la adición de HCl 1 M (300 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml). La fase acuosa combinada se ajustó a pH 10 con NaOH al 50%, la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 2), se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-N-metil-indolin-6-carboxamida (4,00 g, bruta) en forma de un aceite de color amarillo. MS: ES+ 254,8.
- 15 Etapa c. A una solución de 4-bromo-N-metil-indolin-6-carboxamida (4,00 g, 15,7 mmoles) en DMF (15 ml) se le añadieron DIPEA (3,56 ml, 20,4 mmoles), HATU (5,96 g, 15,7 mmoles) y ácido (2S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-carboxílico (3,38 g, 15,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para proporcionar (2S)-2-[4-bromo-6-(metilcarbamoil)indolin-1-carbonil] pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 6,63 mmoles, 42% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,27-2,31 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).
- 20 Etapa d. A una solución de (2S)-2-[4-bromo-6-(metilcarbamoil)indolin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 mmoles), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0,2 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,6 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,2 eq) a rt bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC prep. (PE/EtOAc = 1:1) para producir 2-(6-(metilcarbamoil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. MS: ES+ 518,5.
- 30 Etapa e. A una solución de 2-(6-(metilcarbamoil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo (S)-N-metil-1-(pirrolidin-2-carbonil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)indolin-6-carboxamida se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. MS: ES+ 418,4.
- 35 Etapa f. A una solución de (S)-N-metil-1-(pirrolidin-2-carbonil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)indolin-6-carboxamida en EtOH (2 ml) se le añadieron bromuro de cianógeno (0,2 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (0,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (A: 0,078% de CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> en agua, B: MeCN) para producir (54,3 mg, 0,127 mmoles). LCMS: Método X, 2,78 min, MS: ES+ 442,9.
- 40

Los compuestos de la Tabla 19 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 98

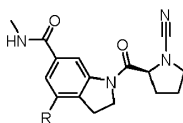
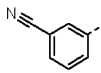
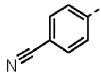
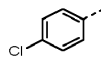
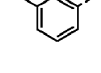
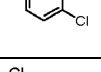
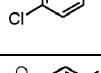
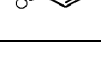
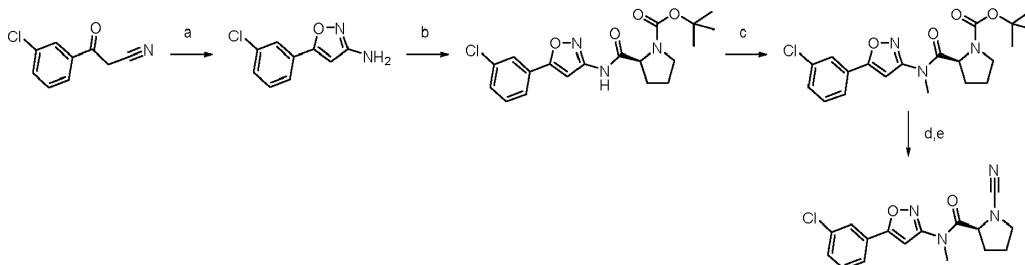


Tabla 19

Numero de Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método LCMS	LCMS RT	MS ES+
99		1-(ciano-L-prolil)-4-(3-cianofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida	150255-96-2	X	2,69	400,1
100		1-(ciano-L-prolil)-4-(4-cianofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida	126747-14-6	X	2,69	400,0
101		4-(4-clorofenil)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida	1679-18-1	Y	2,44	409,1
102		1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(m-tolil)indolin-6-carboxamida	17933-03-8	X	2,83	389,1
103		4-(2-clorofenil)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida	3900-89-8	X	2,79	409,0
104		1-(ciano-L-prolil)-4-(3,4-diclorofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida	151169-75-4	Z	2,51	443,1
105		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida	94839-07-3	X	2,26	419,3

## Ejemplo 106 (S)-N-(5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

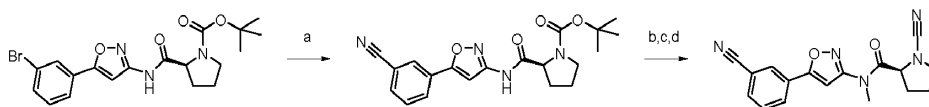


- 5 Etapa a. A una solución de 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo (Número CAS 21667-62-9) (1 g, 5,59 mmoles) en metanol:agua (2:1, 15 ml), se le añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (0,388 g, 5,59 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (0,516 g, 6,14 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se trató con HCl concentrado (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en solución diluida de NaOH (100 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 19% en hexano) para producir 5-(3-clorofenil)isoxazol-3-amina (0,09 g, 0,463 mmoles). LCMS: Método C, 2,06 min, MS: ES+ 195,12; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,61- 7,63 (m, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 4,04 (s, 2 H).
- 10
- 15 Etapa b. A una solución de 5-(3-clorofenil)isoxazol-3-amina (0,12 g, 0,618 mmoles) en piridina (10 ml) se le añadió BOC-L-prolina (0,199 g, 0,927 mmoles) a 0°C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió POCl<sub>3</sub> (0,11 ml, 1,23 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación, se dejó agitar a rt durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (S)-2-((5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,493 g, cuantitativo). LCMS: Método C, 2,35 min, MS: ES+ 392,41. Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20

Etapa c. A una solución de (S)-2-((5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,200 g, 0,511 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite de parafina) (0,030 g, 1,27 mmoles) a 0°C y se agitó durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,072 g, 0,51 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 22% en hexano) para producir (S)-2-((5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,082 g, 0,20 mmoles). LCMS: Método C, 2,68 min, MS: ES+ 406,30.

5  
10 Etapas d, e. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 4,49 min, MS: ES+ 331,24; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,87 - 7,90 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 3 H), 4,96 - 4,98 (m, 1 H), 3,49 - 3,53 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 2,32 - 2,33 (m, 1H), 1,79 - 1,96 (m, 3 H).

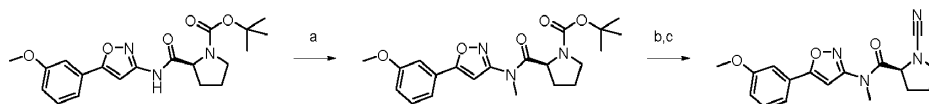
Ejemplo 107 (S)-1-Ciano-N-(5-(3-cianofenil)isoxazol-3-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



15 Etapa a. Una solución de (S)-2-((5-(3-bromofenil)isoxazol-3-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas a y b del Ejemplo 106) (0,170 g, 0,39 mmoles) en DMA (10 ml) se desgasificó a rt durante 15 min. Se añadieron polvo de zinc (0,005 g, 0,07 mmoles), Zn(CN)<sub>2</sub> (0,036 g, 0,31 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,007 g, 0,007 mmoles) y 1,1'-ferrocenodil-bis(difenilfosfina) (0,008 g, 0,01 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se vertió en agua (60 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexano) para producir (S)-2-((5-(3-cianofenil)isoxazol-3-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,080 g, 0,20 mmoles). LCMS: Método C, 2,30 min, MS: ES+ 383,48.

20 Etapas b-d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas c-e del Ejemplo 106 LCMS: Método J, 3,98 min, MS: ES+ 322,09; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,75 - 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,71- 7,75 (m, 1 H), 4,99 - 5,00 (m, 1 H), 3,50 - 3,53 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,29 - 3,44 (m, 3 H), 2,25 - 2,39 (m, 1 H), 1,80 - 1,99 (m, 3 H).

30 Ejemplo 108 (S)-1-Ciano-N-(5-(3-metoxifenil)isoxazol-3-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

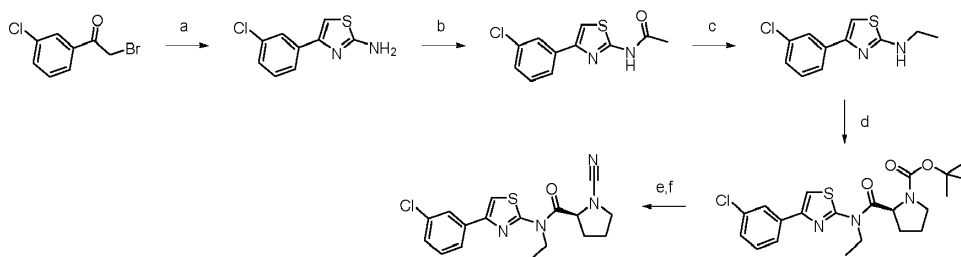


35 Etapa a. A una solución de (S)-2-((5-(3-metoxifenil)isoxazol-3-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado mediante un procedimiento similar al descrito para las etapas a y b del Ejemplo 106) (0,220 g, 0,56 mmoles) en DMF (8 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,235 g, 1,70 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. Se añadió yoduro de metilo (0,080 g, 0,56 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación, a rt durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexano) para producir (S)-2-((5-(3-metoxifenil)isoxazol-3-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 0,37 mmoles). LCMS: Método C, 2,44 min, MS: ES+ 402,51.

40 Etapas b, c. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método J, 4,06 min, MS: ES+ 327,38; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,43 - 7,51 (m, 4 H), 7,09 - 7,12 (m, 1 H), 4,95 - 4,97 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,49 - 3,53 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,29 - 2,32 (m, 1 H), 1,80 - 1,99 (m, 3 H).

45

## Ejemplo 109 (S)-N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-etilpirrolidin-2-carboxamida



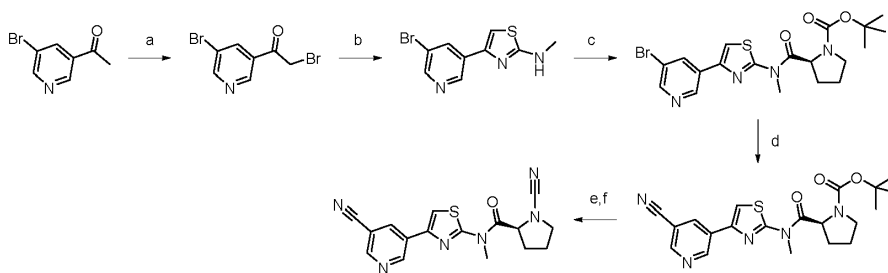
Etapa a. A una solución de 2-bromo-1-(3-clorofenil)etan-1-ona (Número CAS 41011-01-2) (0,3 g, 1,28 mmoles) en etanol (5 ml) se le añadió tiourea (0,108 g, 1,41 mmoles) a rt. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en una solución de NaOH 1 M (70 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(3-clorofenil)tiazol-2-amina (0,350 g, cuantitativo). LCMS: Método C, 2,03 min; MS: ES+ 213,04. Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b. A una solución de 4-(3-clorofenil)tiazol-2-amina (0,350 g, 1,66 mmoles) en THF (7 ml) se le añadió anhídrido acético (0,682 g, 6,66 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se diluyó con EtOAc (65 ml). La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)acetamida (0,35 g, 1,38 mmoles). LCMS: Método C, 2,26 min, MS: ES+ 253,11; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,29 (s, 1 H), 7,95 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,37 - 7,39 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H).

Etapa c. A una solución de N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)acetamida (0,350 g, 1,38 mmoles) en THF (7 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (2 M en THF) (2,08 ml, 4,16 mmoles) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se vertió en una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(3-clorofenil)-N-etiltiazol-2-amina (0,240 g, 1,0 mmoles). LCMS: Método C, 2,53 min, MS: ES+ 239,15.

Etapas d-f. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. LCMS: Método H, 5,38 min, MS: ES+ 360,95; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,99 - 8,00 (m, 1 H), 7,92 - 7,93 (m, 2 H), 7,46 - 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,39 - 7,41 (m, 1 H), 5,06 - 5,09 (m, 1 H), 4,44 - 4,47 (m, 1 H), 4,10 - 4,15 (m, 1 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 2,40 - 2,45 (m, 1 H), 1,88 - 2,03 (m, 3 H), 1,36 - 1,39 (t, J = 13,6 Hz, 3 H).

## Ejemplo 110 (S)-1-Ciano-N-(4-(5-cianopiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



Etapa a. A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)etan-1-ona (Número CAS 38940-62-4) (0,75 g, 3,75 mmoles) en HBr (solución al 33% en ácido acético) (7,5 ml, 10 vol.) se le añadió bromo (0,59 g, 3,75 mmoles) en ácido acético (7,5 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos obtenidos se neutralizaron vertiendo rápidamente una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a rt. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-bromo-1-(5-bromopiridin-3-il)etan-1-ona (0,91 g, 3,26 mmoles). LCMS: Método C, 2,12 min, MS: ES+ 279,93.

Etapa b. A una solución de 2-bromo-1-(5-bromopiridin-3-il)etan-1-ona (0,91 g, 3,26 mmoles) en EtOH (14 ml) se le añadió N-metiltiourea (0,35 g, 3,91 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>

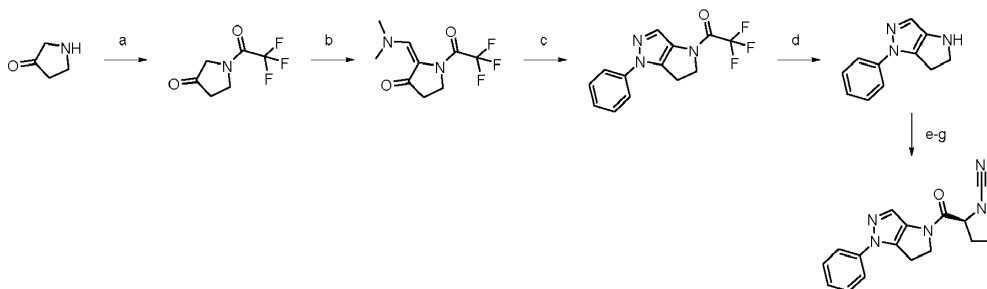
(50 ml). La suspensión se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(5-bromopiridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina (0,9 g, 3,33 mmoles). LCMS: Método C, 1,94 min, MS: ES+ 272,21.

5 Etapa c. A una solución de BOC-L-prolina (0,86 g, 4,0 mmoles) en DCM (27 ml) se le añadieron HATU (1,9 g, 5,0 mmoles) y TEA (1,4 ml, 10,0 mmoles) a rt y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 4-(5-bromopiridin-3-il)-N-metiltiazol-2-amina (0,9 g, 3,33 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10% en hexano) para producir (S)-2-((4-(5-bromopiridin-3-il)tiazol-2-il)(metil)carbamoilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 2,46 mmoles). LCMS: Método C, 2,48 min, MS: ES+ 469,56.

15 Etapa d. Una solución (S)-2-((4-(5-bromopiridin-3-il)tiazol-2-il)(metil)carbamoilo)pirrolidin-1-carboxilato (1,0 g, 2,13 mmoles) en DMA (15 ml) se desgasificó a rt durante 15 min. Se añadieron Zn(CN)<sub>2</sub> (0,25 g, 2,13 mmoles), polvo de zinc (0,014 g, 0,21 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,098 g, 0,10 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,12 g, 0,21 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se vertió en agua (100 ml). La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexano) para producir (S)-2-((4-(5-cianopiridin-3-il)tiazol-2-il)(metil)carbamoilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,62 g, 1,49 mmoles). LCMS: Método C, 2,20 min, MS: ES+ 414,65.

25 Etapas e, f. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas b y c del Ejemplo 1. LCMS: Método H, 3,84 min, MS: ES+ 339,06; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,45 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,83 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 5,15 - 5,18 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,53 - 3,57 (m, 2 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 2,02 - 2,09 (m, 1 H), 1,91 - 1,97 (m, 1 H), 1,82 - 1,91 (m, 1 H).

#### Ejemplo 111 (S)-2-(1-Fenil-1,4,5,6-tetrahidropirrololo[3,2-c]pirazolo-4-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo



30 Etapa a. Una mezcla de pirrolidin-3-ona (2,5 g, 20,6 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (12,5 ml) se agitó a rt durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 15 ml) y se secó a presión reducida para producir 1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-ona (4,0 g, 2,20 mmoles). Esta sustancia se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa b. A una solución de 1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-ona (4,0 g, 2,20 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (5,9 ml, 4,41 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 40% en hexano) para producir (E)-2-((dimetilamino)metilen)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-ona (1,59 g, 6,73 mmoles). LCMS: Método C, 1,72 min, MS: ES+ 237,58.

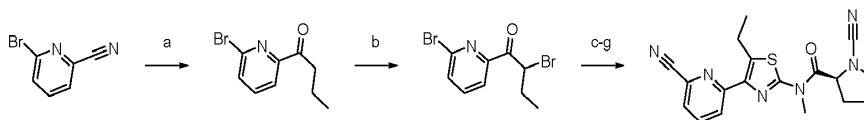
40 Etapa c. A una solución de (E)-2-((dimetilamino)metilen)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-ona (1,58 g, 6,69 mmoles) en ácido acético glacial (20 ml), se le añadió fenilhidrazina (0,950 g, 8,03 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se vertió en agua (80 ml). La mezcla obtenida se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con EtOAc (5 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 11% en hexano) para producir 2,2,2-trifluoro-1-(1-fenil-5,6-dihidropirrololo[3,2-c]pirazol-4(1H)-il)etan-1-ona (0,63 g, 2,24 mmoles). LCMS: Método C, 2,21 min, MS: ES+ 282,51.

45 Etapa d. A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-fenil-5,6-dihidropirrololo[3,2-c]pirazol-4(1H)-il)etan-1-ona (0,050 g, 0,17 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió NaOH (0,021 g, 0,53 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío para producir 1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirrololo[3,2-c]pirazol

(0,033 g, 0,17 mmoles). LCMS: Método C, 1,51 min, MS: ES+ 186,19.

Etapas e-g. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. LCMS: Método J, 3,55 min, MS: ES+ 308,26; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,66 - 7,70 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 4,71- 4,72 (m, 1 H), 4,61- 4,64 (m, 1 H), 4,45 - 4,58 (m, 1 H), 3,38 - 3,60 (m, 4 H), 2,25 - 2,29 (m, 1 H), 1,81- 1,96 (m, 3 H).

Ejemplo 143 (S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)-5-etiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

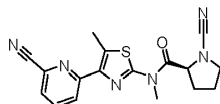


Etapa a. A una solución agitada de 2-ciano-6-bromopiridina (Número CAS 122918-25-6) (2,0 g, 10,93 mmoles) en THF (250 ml) se le añadió una solución de bromuro de propilmagnesio gota a gota (27% en THF) (4,0 g, 27,3 mmoles) a -20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 5% en hexano) para producir 1-(6-bromopiridin-2-il)butan-1-ona (1,1 g, 4,846 mmoles). LCMS: Método C, 2,21 min, MS: ES+ 228,3, 230,3

Etapa b. A una solución agitada de 1-(6-bromopiridin-2-il)butan-1-ona (0,9 g, 3,96 mmoles) en THF (15 ml) se le añadió tribromuro de trimetilfenilamonio (Número CAS 4207-56-1) (1,6 g, 4,36 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se sofocó con agua (120 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-bromo-1-(6-bromopiridin-2-il)butan-1-ona (1,0 g, 3,26 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,74 min, MS: ES+ 308,0, 310,0

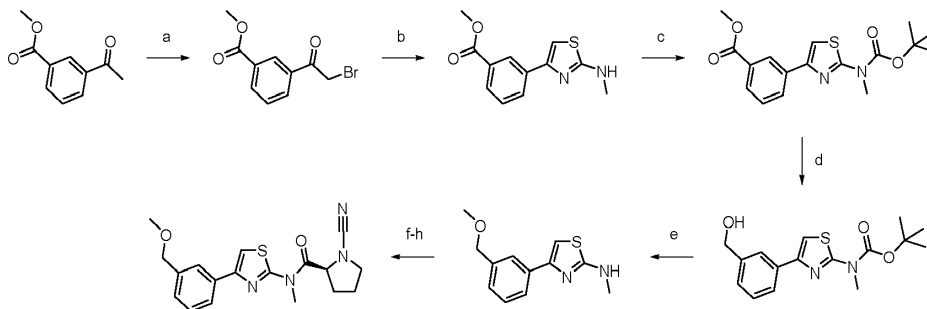
Etapas c-g. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 110 LCMS: Método H, 4,80 min, MS: ES+ 367,0; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,34 - 8,37 (dd, J = 0,8 Hz, 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,95 - 7,98 (dd, J = 0,8 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 5,13 - 5,15 (dd, J = 4,0 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,53 - 3,57 (m, 2 H), 3,26 - 3,36 (m, 1 H), 2,33 - 2,40 (m, 2 H), 2,04 - 2,05 (m, 1 H), 1,92 - 1,96 (m, 1 H), 1,82 - 1,86 (m, 1 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 144 (S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-il)-5-metilpirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 143. LCMS: Método H, 4,58 min, MS: ES+ 353,0; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + gota de TFA) δ ppm 8,35 - 8,37 (dd, J = 0,8 Hz, 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,95 - 7,97 (dd, J = 0,8 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 5,13 - 5,16 (dd, J = 4,0 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 3,711 (s, 3 H), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,33 - 2,47 (m, 1 H), 2,03 - 2,08 (m, 1 H), 1,91- 1,97 (m, 1 H), 1,78 - 1,85 (m, 1 H).

Ejemplo 145 (S)-1-ciano-N-(4-(3-(metoximetil)fenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



Etapa a. A una solución agitada de 3-acetilbenzoato de metilo (Número CAS 21860-07-1) (0,7 g, 3,93 mmoles) en cloroformo (15 ml) se le añadió bromo (0,69 g, 4,32 mmoles) gota a gota y HBr al 33% en ácido acético (5 gotas) a

0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 3-(2-bromoacetil)benzoato de metilo (0,988 g, 3,84 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b. A una solución agitada de 3-(2-bromoacetil)benzoato (0,95 g, 3,695 mmoles) en EtOH (10 ml) se le añadió N-metiltiourea (0,366 g, 4,065 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, el exceso de disolvente se eliminó mediante destilación y el residuo obtenido se disolvió en agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml) y MeOH al 10% en DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 27% en hexano) para producir 3-(2-(metilamino)tiazol-4-il)benzoato de metilo (0,65 g, 2,01 mmoles). LCMS: Método C, 1,82 min, MS: ES+ 249,28; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,43 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,09 - 8,11 (m, 1 H), 7,85 - 7,87 (m, 1 H), 7,68 (q, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,88 (d, J = 4,8 Hz, 3 H).

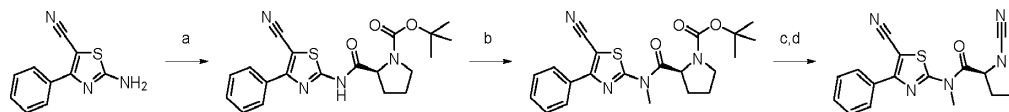
Etapa c. A una solución agitada de 3-(2-(metilamino)tiazol-4-il)benzoato de metilo (0,4 g, 1,61 mmoles) en THF (5 ml) se le añadieron TEA (0,489 g, 4,833 mmoles) y DMAP (0,019 g, 0,161 mmoles) a rt. Se añadió anhídrido BOC (0,702 g, 3,22 mmoles) lentamente a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 6% en hexano) para producir 3-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)tiazol-4-il)benzoato de metilo (0,53 g, 1,521 mmoles). LCMS: Método C, 2,84 min, MS: ES+ 349,38; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,48 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,18 - 8,21 (m, 1 H), 7,90 - 7,92 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 1,56 (s, 9 H).

Etapa d. A una solución agitada de 3-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)tiazol-4-il)benzoato de metilo (0,5 g, 1,435 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF) (1,58 ml, 1,58 mmoles) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -40°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se sofocó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) a -30°C, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 3-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)tiazol-4-il)benzoato de metilo (0,44 g, 1,37 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,35 min, MS: ES+ 321,33; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,25 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 1,55 (s, 9 H).

Etapa e. A una solución agitada de 3-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)tiazol-4-il)benzoato de metilo (0,4 g, 1,25 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (Número CAS 420-37-1) (0,203 g, 1,37 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se alcalinizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 27% en hexano) para producir 4-(3-(metoximetil)fenil)-N-metiltiazol-2-amina (0,18 g, 0,767 mmoles). LCMS: Método C, 1,589 min, MS: ES+ 235,28; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (q, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,87 (4,4 Hz, 3 H).

Etapas f-h. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. LCMS: Método H, 4,61 min, MS: ES+ 357,08; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,13 - 5,17 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 2,04 - 2,10 (m, 1 H), 1,92 - 2,00 (m, 1 H), 1,88 - 1,90 (m, 1 H).

Ejemplo 146 (S)-1-ciano-N-(5-ciano-4-feniltiazol-2-il)-N-metilpirolidin-2-carboxamida



Etapa a. A una solución agitada de 2-amino-5-ciano-4-feniltiazol (Número CAS 704870-71-3) (0,3 g, 1,49 mmoles) y BOC-L-prolina (0,64 g, 2,98 mmoles) en piridina (3 ml) se le añadió POCl<sub>3</sub> (0,3 ml, 2,98 mmoles) a 0°C. La reacción

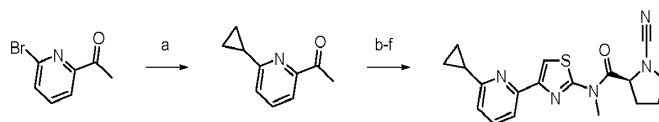


se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir (S)-2-((5-ciano-4-feniltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,39 g, 0,98 mmoles). LCMS: Método C, 2,35 min, MS: ES+ 399,48; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,35 (s, 1 H), 8,00 - 8,01 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 3 H), 4,39 - 4,51 (m, 1 H), 3,43 - 3,49 (m, 1 H), 3,36 - 3,38 (m, 1 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 3 H), 1,20 (s, 9 H).

Etapa b. A una solución agitada de (S)-2-((5-ciano-4-feniltiazol-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,753 mmoles) en DMF (6 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,27 g, 0,83 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,12 g, 0,83 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir (S)-2-((5-ciano-4-feniltiazol-2-il)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,26 g, 0,63 mmoles). LCMS: Método C, 2,47 min, MS: ES+ 413,47; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 - 8,09 (m, 2 H), 7,53 - 7,65 (m, 3 H), 4,97 - 5,04 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,38 - 3,85 (m, 2 H), 2,30 - 2,38 (m, 1 H), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 1,87 - 1,91 (m, 2 H), 1,25 (s, 9 H).

Etapas c, d. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. LCMS: Método H, 4,69 min, MS: ES+ 337,9; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,06 - 8,09 (dd, J = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 2 H), 7,54 - 7,62 (m, 3 H), 5,20 - 5,23 (dd, J = 3,6 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,07 - 2,14 (m, 1 H), 1,92 - 1,98 (m, 1 H), 1,80 - 1,84 (m, 1 H).

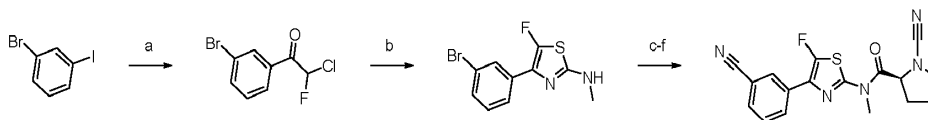
Ejemplo 147 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciclopropilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



Etapa a. A una solución agitada de 2-acetil-6-bromopiridina (Número CAS 49669-13-8) (2,0 g, 10,0 mmoles) y ácido ciclopropilborónico (1,3 g, 15,0 mmoles) en THF (40 ml) se le añadió fosfato de potasio tribásico (5,3 g, 25,0 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó utilizando nitrógeno durante 15 min. Se añadió dicloruro de (1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (0,73 g, 0,1 mmoles) a la mezcla de reacción a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 5% en hexano) para producir 1-(6-ciclopropilpiridin-2-il)etan-1-ona (1,2 g, 7,44 mmoles). LCMS: Método C, 2,08 min, MS: ES+ 163,37; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 0,8 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 0,8 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,17 - 2,23 (m, 1 H), 0,96 - 1,05 (m, 4 H).

Etapas b-f. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 77 etapas c-g. LCMS: Método H, 5,07 min, MS: ES+ 353,97; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 1 H), 7,73 - 7,75 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,12 - 5,16 (dd, J = 4,0 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,51 - 3,60 (m, 2 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 1,77 - 1,99 (m, 2 H), 0,95 - 1,01 (m, 4 H).

Ejemplo 148 (S)-1-ciano-N-(4-(3-cianofenil)-5-fluorotiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida



Etapa a. A una solución agitada de 1-bromo-3-iodobenceno (Número CAS 591-18-4) (3,0 g, 10,6 mmoles) en THF seco (60 ml) se le añadió n-butil litio (1,6 M en hexano) (6,62 ml, 10,6 mmoles) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió clorofluoroacetato de etilo (Número CAS 401-56-9) (2,53 g, 18,0 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción resultante se sofocó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (10 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 10% en hexano) para producir 1-(3-bromofenil)-2-cloro-2-fluoroetan-1-ona (2,01 g, 8,01 mmoles). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, 8,0 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,73 - 6,85 (d, J<sub>HF</sub> = 50,8

Hz, 1 H).

5 Etapa b. A una solución agitada de 1-(3-bromofenil)-2-cloro-2-fluoroetan-1-ona (1,0 g, 3,98 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió N-metiltiourea (0,897 g, 9,96 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a rt y se combinó con otro lote preparado a la misma escala mediante un método idéntico. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La sustancia bruta resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4,8% de EtOAc en hexano) para producir 4-(3-bromofenil)-5-fluoro-N-metiltiazol-2-amina (1,75 g, 6,10 mmoles). LCMS: Método C, 2,512 min, MS: ES+ 287,1, 289,1; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (q, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3 H).

10 Etapas c-f. El compuesto del título puede sintetizarse a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las etapas c-f del Ejemplo 110

Actividad biológica de los compuestos de la invención.

Abreviaturas

15	TAMRA	carboxitetrametilrodamina
	PCR	reacción en cadena de la polimerasa
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	Tris	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
20	NP-40	Nonidet P-40, octilfenoxipolietoxietanol
	BSA	albúmina de suero bovino
	PNS	sistema nervioso periférico
	BH3	Dominio 3 de homología con Bcl-2
	PTEN	homólogo de fosfatasa y tensina

25 Ensayo de inhibición in vitro de UCHL1

Expresión y purificación de UCHL1

30 La construcción UCHL1 se amplificó mediante PCR y se clonó en un vector pFLAG-CMV-6a (Sigma-Aldrich) con una etiqueta FLAG N-terminal. Las células HEK293T se transfectaron con FLAG-UCHL1 utilizando el reactivo de transfección TransIT-LT1 (Mirus) según las instrucciones del fabricante. Las células se cosecharon 40 horas después de la transfección. Las células se lavaron una vez con PBS y se rascaron en tampón de lisis (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, NP40 al 0,5%, glicerol al 10%, beta-mercaptoetanol 5 mM, inhibidores de proteasa (mini completo, Roche) e inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Los productos lisados se incubaron durante 30 minutos en hielo y se centrifugaron a 1200 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se añadió sobrenadante soluble a la resina de afinidad FLAG (gel de afinidad EZview Rad ANTI-FLAG M2, Sigma- Aldrich) equilibrado en tampón de bajo contenido de sal (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM) y se incubó a 4°C durante 3 horas de rotación. La resina se centrifugó a 2000 rpm durante 2 min. y se eliminó el sobrenadante. La resina se lavó dos veces con tampón de bajo contenido de sales y una vez con tampón de alto contenido de sales (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 500 mM, EDTA 0,5 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM, inhibidores de proteasa (mini completo, Roche) e inhibidores de la fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Para eluir la UCHL1 unida, se añadió tampón de elución (Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, glicerol al 10%, NP40 al 0,5%, beta-mercaptoetanol 5 mM, péptido 3X FLAG 0,15 mg/ml (Sigma-Aldrich)) a la resina y se incubó a 4°C durante 2,5 horas de rotación. La resina se centrifugó a 4000 rpm durante 30 segundos, y el sobrenadante que contenía FLAG-UCHL1 purificada se retiró y se almacenó a -80°C.

Ensayo cinético bioquímico de UCHL1

45 Las reacciones se realizaron por duplicado en placas de color negro de 384 pocillos (pequeño volumen, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21 µl. La UCHL1 se diluyó en tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, BSA 0,5 mg/ml, beta mercaptoetanol 5 mM) hasta el equivalente de 0, 0,01, 0,05,

## ES 2 773 046 T3

0,1, 0,5 y 1 µl/pocillo. El tampón se optimizó para una temperatura, pH, agente reductor, sales, tiempo de incubación y detergente óptimos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA ligado a ubiquitina a través de un enlace iso-peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente y se leyeron cada 2 minutos durante 120 minutos. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech). λ Excitación 540 nm; λ Emisión 590 nm.

### Ensayo bioquímico de CI50 de UCHL1

Las placas de dilución se prepararon a 21 veces la concentración final (2100 µM para una concentración final 100 µM) en DMSO al 50% en una placa de fondo en V de polipropileno de 96 pocillos (Greiner Núm. 651201). Una serie típica de dilución de 8 puntos sería 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 µM final. Las reacciones se realizaron por duplicado en placas de color negras de 384 pocillos (pequeño volumen, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21 µl. Se añadió a la placa 1 µl de DMSO al 50% o compuesto diluido. La UCHL1 se diluyó en tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, BSA 0,5 mg/ml, beta mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0,05 µl/pocillo y se añadieron al compuesto 10 µl de UCHL1 diluido. La enzima y el compuesto se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA ligado a ubiquitina a través de un enlace iso-peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se leyeron inmediatamente después de la adición del sustrato y después de una incubación de 2 horas a temperatura ambiente. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech). λ Excitación 540 nm; λ Emisión 590 nm.

Actividad de compuestos ilustrativos en intervalos de ensayo bioquímico de CI50 de UCHL1:

- 20 A < 0,1 µM;
- 0,1 < B < 1 µM;
- 1 < C < 10 µM;
- 10µM < D < 100 µM

Ejemplo	Intervalo CI50
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C

ES 2 773 046 T3

Ejemplo	Intervalo CI50
13	C
14	C
15	C
16	C
17	C
18	C
19	A
20	B
21	B
22	D
23	C
24	C
25	B
26	C
27	A
28	B
29	A
30	B
31	D
32	C
33	C
34	D
35	D
36	C
37	B

# ES 2 773 046 T3

Ejemplo	Intervalo CI50
38	B
39	B
40	C
41	C
42	C
43	C
44	C
45	D
46	B
47	B
48	D
49	C
50	C
51	C
52	B
53	B
54	B
55	D
56	C
57	D
58	C
59	D
60	C
61	C
62	C

ES 2 773 046 T3

Ejemplo	Intervalo CI50
63	C
64	C
65	D
66	D
67	D
68	D
69	D
70	C
71	B
72	C
73	C
74	B
75	D
76	B
78	C
79	C
81	B
85	C
86	C
87	C
88	C
89	B
90	C
91	C
92	C

Ejemplo	Intervalo CI50
95	A
96	B
97	B
103	C
104	C
105	C
109	B
110	D
112	C
115	A
116	B
117	A
118	D
119	C
120	B
121	D
122	B
123	B
124	B
125	C
126	B

#### Ensayo de inhibición in vitro de USP30

5 Ensayo cinético bioquímico de USP30. Las reacciones se realizaron por duplicado en placas de color negro de 384 pocillos (pequeño volumen, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21  $\mu$ l. Se diluyó el CD de USP30 (57-517, Núm. 64-0057-050 Ubiquigent) en tampón de reacción (Tris 40 mM, pH 7,5, Tween 20 al 0,005%, 0,5 mg/ml de BSA, beta-mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1 y 0,5  $\mu$ l/pocillo. El tampón se optimizó para una temperatura, pH, agente reductor, sales, tiempo de incubación y detergente óptimos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través de un enlace iso-

peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente y se leyeron cada 2 minutos durante 120 minutos. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech).  $\lambda$  Excitación 540 nm;  $\lambda$  Emisión 590 nm.

**Ensayo bioquímico de CI50 de USP30**

- 5 Se prepararon placas de dilución a 21 veces la concentración final (2100  $\mu$ M para una concentración final de 100  $\mu$ M) en DMSO al 50% en una placa de fondo en V de polipropileno de 96 pocillos (Greiner Núm. 651201). Una serie típica de dilución de 8 puntos sería 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03  $\mu$ M final. Las reacciones se realizaron por duplicado en placas de color negro de 384 pocillos (pequeño volumen, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21  $\mu$ l. Se añadió a la placa 1  $\mu$ l de DMSO al 50% o compuesto diluido. La USP30 se diluyó en tampón de reacción (Tris 40 mM, pH 7,5, Tween 20 al 0,005%, 0,5 mg/ml de BSA, beta-mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0,05  $\mu$ l/pocillo y se añadieron 10  $\mu$ l de USP30 diluida al compuesto. La enzima y el compuesto se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA ligado a ubiquitina a través de un enlace iso-peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se leyeron inmediatamente después de la adición del sustrato y después de una incubación de 2 horas a temperatura ambiente. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech).  $\lambda$  Excitación 540 nm;  $\lambda$  Emisión 590 nm.

**Actividad de compuestos ilustrativos en intervalos de ensayo bioquímico de CI50 de USP30:**

- A < 0,1  $\mu$ M;  
 0,1 < B < 1  $\mu$ M;  
 20 1 < C < 10  $\mu$ M;  
 10 $\mu$ M < D < 100  $\mu$ M

Ejemplo	Intervalo CI50
6	D
8	D
22	C
23	C
24	C
33	C
43	D
46	B
47	B
48	C
49	C
50	C
52	A



ES 2 773 046 T3

Ejemplo	Intervalo CI50
53	C
54	C
57	D
59	C
61	B
62	D
64	C
65	C
66	C
67	C
68	C
69	C
77	A
78	B
79	B
80	A
81	C
82	B
83	A
84	B
85	C
86	D
87	C
88	C
89	C

ES 2 773 046 T3

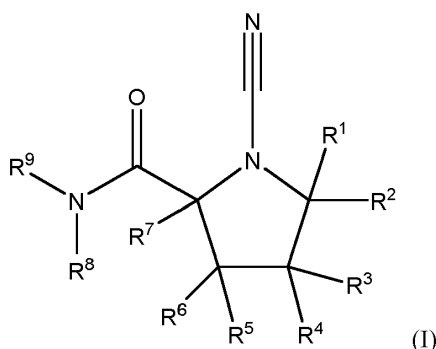
Ejemplo	Intervalo CI50
90	C
91	C
92	B
93	B
94	B
98	C
99	C
100	C
101	C
102	C
104	C
105	C
106	C
107	C
108	C
109	B
110	B
111	D
112	C
113	C
114	B
115	C
122	C
124	B
125	A

ES 2 773 046 T3

Ejemplo	Intervalo CI50
126	B
127	A
128	C
129	C
130	C
131	C
132	C
133	B
134	C
135	C
136	B
137	A
138	C
139	B
140	A
141	B
142	A
143	B
144	B
145	B
146	C
147	B

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en donde:

- 5  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^7$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros, o un heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros;
- $R^8$  representa alquilo  $C_1-C_3$ ;
- 10  $R^9$  representa un cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros;
- o  $R^9$  forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros con  $R^8$ ;
- en donde  $R^9$ , o el anillo formado entre  $R^8$  y  $R^9$ , está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{10}$  sustituyentes;
- cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano,  $-OR^{11a}$ ,  $-SR^{11a}$ ,  $-NO_2$ ,
- 15  $-NR^{11a}R^{12a}$ ,  $-\text{CONR}^{11a}R^{12a}$ ,  $-NR^{11a}COR^{12a}$ ,  $-NR^{11a}CONR^{12a}R^{13a}$ ,  $-\text{COR}^{11a}$ ,  $-\text{C(O)O}^{11a}$ ,  $-\text{SO}_2R^{11a}$ ,  $-\text{SO}_2NR^{11a}R^{12a}$ ,
- $-NR^{11a}SO_2R^{12a}$ ,  $-NR^{11a}SO_2NR^{12a}R^{13a}$ ,  $-NR^{11a}C(O)O^{12a}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  y alqueno  $C_2-C_6$ ;
- $R^{11a}$ ,  $R^{12a}$  y  $R^{13a}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- en donde  $R^9$ , o el anillo formado entre  $R^8$  y  $R^9$ , también está opcionalmente sustituido con uno, dos o más, sustituyentes  $R^{14}$ , que están anclados al anillo a través de Q;
- 20 Q se selecciona entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,  $-NR^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{CO}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}$ ,  $-\text{CO}$ ,  $-\text{C(O)O}$ ,  $-\text{SO}$ ,  $-\text{SO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C(O)O}$ ,  $-\text{NR}^{11}\text{C(O)O}^{13}$ ,
- alqueno  $C_1-C_6$ , alquilen( $C_1-C_6$ )oxi y alqueno  $C_2-C_6$ ;
- $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- 25  $R^{13}$  representa una  $C_1-C_6$  grupo alqueno;
- $R^{14}$  representa un cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros;
- y cada aparición de  $R^{14}$  y Q es igual o diferente;
- en donde  $R^{14}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno
- 30 independientemente entre un átomo de halógeno, oxo, ciano,  $-OR^{15}$ ,  $-SR^{15}$ ,  $-NO_2$ ,  $-\text{NR}^{15}R^{16}$ ,  $-\text{CONR}^{15}R^{16}$ ,
- $-\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{CONR}^{16}R^{17}$ ,  $-\text{COR}^{15}$ ,  $-\text{C(O)O}^{15}$ ,  $-\text{SO}_2R^{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}R^{16}$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2R^{16}$ ,  $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{NR}^{16}R^{17}$ ,
- $-\text{NR}^{15}\text{C(O)O}^{16}$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_1-C_6$ , alquilen( $C_1-C_6$ )oxi, alqueno  $C_2-C_6$ , alqueno  $C_2-$

C<sub>6</sub>, cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros, en donde el grupo

-alquilenlo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi o -alquilenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> está anclado a un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros;

5 R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo o arilo de 5 a 10 miembros;

cada alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilenlo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilenlo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi y alquilenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF<sub>5</sub>; y

10 cada anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro, SF<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde los grupos alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno son hidrógeno.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido o un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

20 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo de heterociclilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido de R<sup>9</sup> se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, benzotiazolilo, fenilo, oxadiazolilo, triazolilo y tiazolilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde el anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido de R<sup>9</sup> se selecciona entre tiazolilo, benzotiazolilo e isoxazolilo.

25 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>10</sup> se selecciona entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup> y -CONR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>9</sup> está sustituido con uno o más R<sup>10</sup> sustituyentes seleccionados entre metilo, etilo, ciano y flúor.

30 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo opcionalmente sustituido formado por R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona entre isoindolinilo, indolinilo, benzomorfolinilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y tetrahidropirrolopirazolilo.

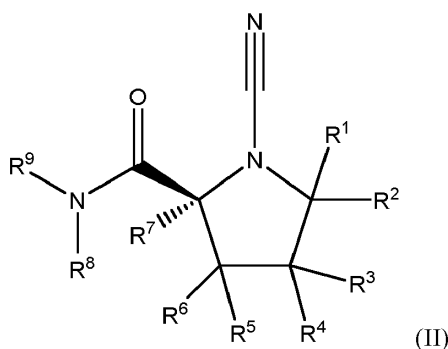
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>14</sup> representa un heteroarilo, arilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido.

35 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde el anillo de heteroarilo, arilo, heterociclilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido de R<sup>14</sup> se selecciona entre fenilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazolilo, ciclopropilo, tetrahidrofurano, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirazinilo, imidazopiridinilo, benzodioxolilo, triazolilo, imidazolilo, indazolilo, pirrolopirazinilo, piridazinilo, pirazolopiridinilo, y quinolinilo.

40 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Q se selecciona entre un enlace covalente, un átomo de oxígeno, alquilenlo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi opcionalmente sustituido

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sup>14</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etilo, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietoxi, propoxi, OCF<sub>3</sub>, C(O)NHMe, NHC(O)Me, NMeC(O)Me, NMeS(O)<sub>2</sub>Me, S(O)<sub>2</sub>Me, NH<sub>2</sub>, NHMe y N(Me)<sub>2</sub>.

45 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que tiene la estereoquímica de fórmula (II)



un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

- (S)-2-(4-etoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 5 (S)-2-(4-isopropoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-fenoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(5-fenoxiindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-1-ciano-N-etil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- (S)-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 10 (S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(3-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(4-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(2,6-dimetilfenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(2-metoxifenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 15 3-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)-N-metilbenzamida;
- (S)-2-(4-ciclopropilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (2S,4S)-4-metoxi-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (2S,4R)-4-metoxi-2-(4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(5-(5-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 20 (S)-2-(5-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(5-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 25 (S)-2-(4-(4-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(3-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(2-cianofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-2-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;

- (S)-2-(4-(1H-pirazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-4,4-difluoro-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (2S,4S)-4-fluoro-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 5 (S)-4,4-difluoro-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-(1H-pirazol-5-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-fenilisoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-fenilisoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(piridin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 10 (S)-2-(4-(piridazin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(pirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(2-aminopirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(piridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 15 (S)-2-(4-(5-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(piridin-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(6-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(8-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 20 (S)-2-(5-fenil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(2-metoxifenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 25 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (2S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(tetrahydrofuran-3-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-N-(4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 30 (S)-1-ciano-N-metil-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-isopropiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(3-fenilisoxazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-N-(5-benziltiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(5-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 35 (S)-N-(4-(tert-butil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;

- (S)-N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-N-(3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(2S,4S)-1-ciano-N-metil-4-fenil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
5 (S)-1-ciano-N-(3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-1-ciano-N-metil-N-(5-fenilisoxazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-N-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-N-(4-(4-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-N-(4-(3-acetamidofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
10 4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazolo-5-carboxilato de etilo;  
(2S,4S)-1-ciano-4-metoxi-N-metil-N-(4-feniltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-2-(4-(3-metilisoxazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
(S)-2-(4-(1H-imidazol-1-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)-1H-pirazolo-5-carbonitrilo;  
15 (S)-2-(5-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
(S)-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
(S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-1-ciano-N-(4-(2-cianopiridin-4-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-1-ciano-N-(4-(4-cianopiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
20 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-1-ciano-N-(4-(6-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
(S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
25 1-(ciano-L-prolil)-4-fenilindolin-6-carboxamida;  
1-(ciano-L-prolil)-N-etil-4-fenilindolin-6-carboxamida;  
1-(ciano-L-prolil)-4-(3-etilfenil)-N-metilindolin-6-carboxamida;  
1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(quinolin-6-il)indolin-6-carboxamida;  
1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)indolin-6-carboxamida;  
30 (S)-2-(6-(1H-imidazol-2-il)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
(S)-2-(4-fenil-6-(4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
(S)-2-(6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-fenilindolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
(S)-2-(4-(4-cianofenil)-6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
(S)-2-(4-(3-cianofenil)-6-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
35 (2S,4S)-4-fluoro-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;



- N-(4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)piridin-2-il)acetamida;  
 (S)-2-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)indolin-6-carboxamida;  
 1-(ciano-L-prolil)-4-(3-cianofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida;  
 5 1-(ciano-L-prolil)-4-(4-cianofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida;  
 4-(4-clorofenil)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida;  
 1-(ciano-L-prolil)-N-metil-4-(m-tolil)indolin-6-carboxamida;  
 4-(2-clorofenil)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida;  
 1-(ciano-L-prolil)-4-(3,4-diclorofenil)-N-metilindolin-6-carboxamida;  
 10 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(ciano-L-prolil)-N-metilindolin-6-carboxamida;  
 (S)-N-(5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-cianofenil)isoxazol-3-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(5-(3-metoxifenil)isoxazol-3-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-N-(4-(3-clorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-etilpirrolidin-2-carboxamida;  
 15 (S)-1-ciano-N-(4-(5-cianopiridin-3-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-2-(1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,2-c]pirazolo-4-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(3-clorofenil)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-(4-cianofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-(3-cianofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 20 (S)-2-(5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 4-(1-(ciano-L-prolil)indolin-4-il)nicotinonitrilo;  
 (S)-2-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(6-aminopiridin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(6-aminopirazin-2-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 25 (S)-2-(4-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-3 -il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(4-(5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)indolin-1-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-ciano-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 30 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-cianofenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-etilfenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-(3-metil-1H-indazol-6-il)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 35 (S)-2-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;

- (S)-2-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-(2-cianofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-(3-nitrofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;  
 (S)-2-(5-(3-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-carbonil)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 5 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(N-metilacetamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-metil-N-(4-(3-(N-metilmethylsulfonamido)fenil)tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-metoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-isopropoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-etoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;
- 10 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-5-(dimetilamino)piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciano-3-etoxipiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)-5-etiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-cianopiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;
- 15 (S)-1-ciano-N-(4-(3-(metoximetil)fenil)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(5-ciano-4-feniltiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;  
 (S)-1-ciano-N-(4-(6-ciclopropilpiridin-2-il)tiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida; and  
 (S)-1-ciano-N-(4-(3-cianofenil)-5-fluortiazol-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida;
- un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
- 20 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso como medicamento.
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones virales, infecciones bacterianas, trastornos metabólicos o una afección que implica disfunción mitocondrial.
- 25 17. Un compuesto para su uso según la reivindicación 16, en donde:
- el cáncer se selecciona de cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, riñón, gástrico, colon, testicular, cabeza y cuello, páncreas, cerebro, melanoma, hueso, cánceres de tejidos u órganos, cánceres de células sanguíneas, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer colorrectal y carcinoma de pulmón de células no pequeñas;
- 30 el trastorno neurodegenerativo se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson relacionada con mutaciones en la sinucleína  $\alpha$ , parkina y PINK1, y enfermedad de Parkinson juvenil autosómica recesiva donde la parkina está mutada;
- la infección viral se selecciona entre MERS y SARS;
- 35 la infección bacteriana es TB;
- la afección que implica disfunción mitocondrial se selecciona entre esclerosis múltiple, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a derrames cerebrales; neuropatía óptica hereditaria de Leber; neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa, síndrome de Leigh heredado por vía materna; enfermedad de Danon; diabetes; nefropatía diabética; trastornos metabólicos; insuficiencia cardíaca; cardiopatía isquémica que conduce a infarto de miocardio; enfermedades psiquiátricas, esquizofrenia; deficiencia de sulfatasa múltiple; mucopolipidosis II; mucopolipidosis III; mucopolipidosis IV; GMI-gangliosidosis; lipofuscinosis cerioidea neuronal; enfermedad de Alpers; síndrome de Barth; defectos de oxidación beta; deficiencia de carnitina-acil-carnitina;
- 40

5 deficiencia de carnitina; síndromes de deficiencia de creatina; deficiencia de coenzima Q10; deficiencia del complejo I; deficiencia del complejo II; deficiencia del complejo III; deficiencia del complejo IV; deficiencia del complejo V; deficiencia de COX; síndrome de oftalmoplegia externa progresiva crónica; deficiencia de CPT I; deficiencia de CPT II; aciduria glutárica tipo II; síndrome de Kearns-Sayre; acidosis láctica; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; enfermedad o síndrome de Leigh; cardiomiopatía infantil letal; enfermedad de Luft; aciduria glutárica tipo II; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; epilepsia mioclónica y síndrome de fibras rojas rasgadas; citopatía mitocondrial; síndrome de ataxia mitocondrial recesiva; síndrome de agotamiento del ADN mitocondrial; trastorno mioneurogastrointestinal y encefalopatía; síndrome de Pearson; 10 deficiencia de piruvato deshidrogenasa; deficiencia de piruvato carboxilasa; mutaciones POLG; deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media/corta; y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

Expresión y purificación de FLAG-UCHL1 de células de mamífero

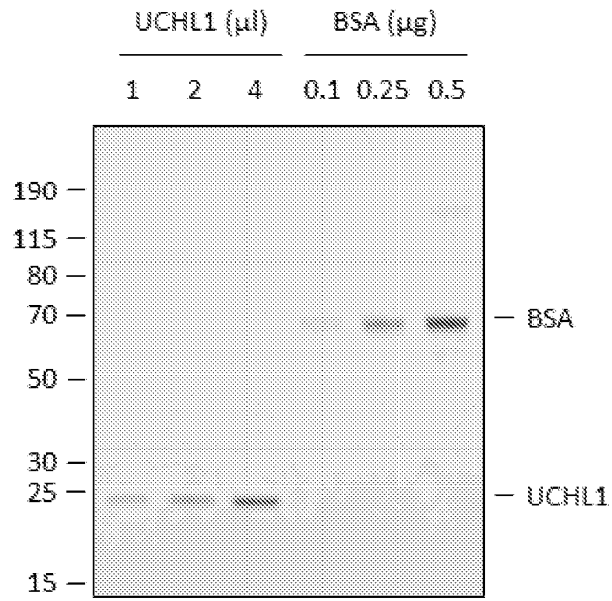


Figura 1

Ensayo cinético de UCHL1 para escrutinio de alto rendimiento de compuestos que utilizan un sustrato ligado a isopéptido

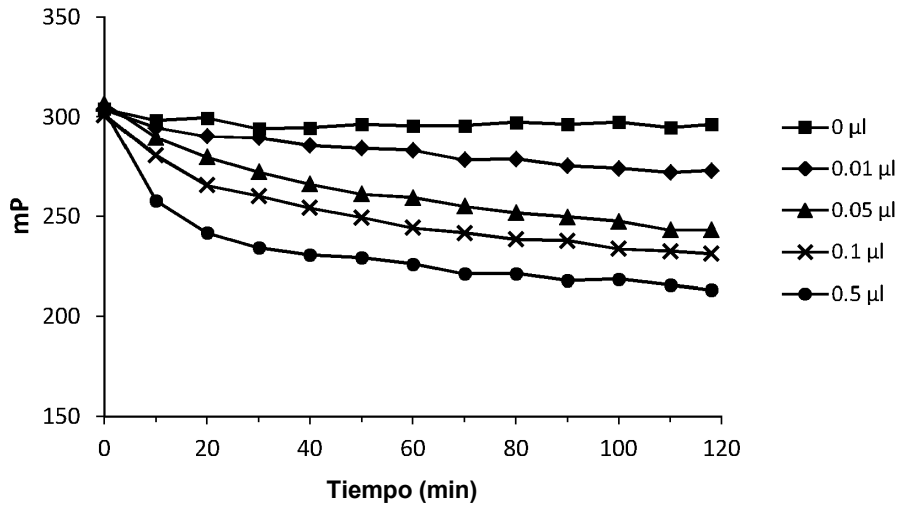


Figura 2

Ensayo cinético de USP30 para escrutinio de alto rendimiento de compuestos que utilizan un sustrato ligado a isopéptido

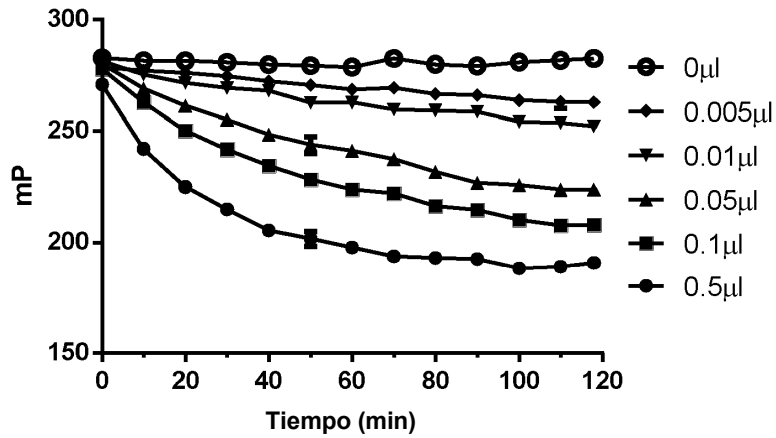


Figura 3