

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 009**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2013 PCT/GB2013/052721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060768**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2013 E 13780388 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 2909197**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos bicíclicos y sus usos en terapia**

30 Prioridad:

19.10.2012 GB 201218864

19.10.2012 US 201261716089 P

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

17.11.2020

73 Titular/es:

**ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 Cambridge Science Park, Milton Road
Cambridge CB4 0QA, GB**

72 Inventor/es:

**CHESSARI, GIANNI;
JOHNSON, CHRISTOPHER NORBERT;
PAGE, LEE WILLIAM;
MILLEMAGGI, ALESSIA;
HOWARD, STEVEN;
SAXTY, GORDON y
HEIGHTMAN, THOMAS DANIEL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 794 009 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

Compuestos heterocíclicos bicíclicos y sus usos en terapia

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos bicíclicos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, p. ej., cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Familia IAP**

La familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) comprende de 8 miembros, XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP, 15 ILP2, mL-IAP, survivina y BRUCE (también conocida como Apollon). Se ha descrito que los miembros de la familia IAP inhiben la muerte celular programada mediante su capacidad para inhibir directamente a los miembros de la familia de enzimas apoptóticas de las caspasas, aunque la función exacta de los 8 miembros aún no se ha definido completamente. La característica estructural común de todos los miembros de la familia IAP es un pliegue de unión al zinc de ~70 aminoácidos denominado el dominio por repetición IAP del baculovirus (BIR), que está presente en una a 20 tres copias.

Muchas interacciones entre las IAP y otras proteínas son mediadas mediante un surco superficial en el dominio BIR. Los dominios BIR se pueden clasificar por su especificidad de unión a los péptidos. Hay tres tipos de dominios BIR: los dominios de tipo III (capaces de unir péptidos de caspasa (y similares a la caspasa) con especificidad por la prolina 25 en la tercera posición (P3) (p. ej., el BIR3 de la XIAP), los dominios de tipo II (como los dominios de tipo III, pero que carecen del requisito de prolina, p. ej., el BIR2 de la XIAP) y los dominios de tipo I (que no unen caspasas ni péptidos similares, p. ej., el BIR1 de la XIAP) (Eckelman y col., Cell Death and Differentiation 2008; 15: 920-928). Los BIR son dominios pequeños (~70 aminoácidos) coordinados a Zn y varias proteínas usan su extremo N para interactuar con los surcos de los dominios BIR. Los antagonistas de los BIR impiden que las caspasas se unan a los BIR y, por tanto, 30 dan como resultado una actividad de la caspasa aumentada, induciendo de ese modo la auto-ubiquitinación y la degradación proteasomal de las IAP.

Las IAP están sobreexpresadas en muchos cánceres, entre otros, el cáncer renal, melanoma, cáncer de colon, pulmón, mama, ovario y próstata (Tamm y col., Clin. Cancer Research 2000; 6(5): 1796-803) y están implicadas en el 35 crecimiento tumoral, la patogénesis y la resistencia a la quimio- y radioterapia (Tamm 2000).

XIAP

La XIAP es una proteína de 57 kDa con tres dominios BIR, el segundo y el tercero de los cuales unen caspasas y un 40 dedo de zinc de tipo RING (ligasa E3). La XIAP une varias proteínas además de las caspasas, entre otras, sustratos de ligación tales como la TAK1 y el cofactor TAB1, la MURR1 implicada en la homeostasis de cobre (Burstein y col., EMBO 2004; 23: 244-254), inhibidores endógenos tales como el segundo activador de caspasas derivado de la mitocondria (SMAC), y aquellas con una función menos clara tales como el MAGE-D1, NRAGE (Jordan y col., J. Biol. Chem. 2001; 276: 39985-39989).

45 El dominio BIR3 une e inhibe la caspasa-9, una caspasa apical en la vía mitocondrial de activación de las caspasas. Un surco en la superficie del dominio BIR3 interactúa con el extremo N de la subunidad pequeña de la caspasa-9, lo que bloquea la caspasa-9 en su forma monomérica inactiva con un sitio catalítico incompetente (Shiozaki y col., Mol. Cell 2003; 11: 519-527).

50 Además de mediante la unión a las caspasas, la XIAP también inhibe la apoptosis mediante otros mecanismos. La XIAP forma un complejo con la TAK1 cinasa y su cofactor TAB1 que conduce a la activación de las vías de transducción de señales de la JNK y MAPK que, a su vez, conduce a la activación del NFkB (Sanna y col., Mol Cell Biol., 2002; 22: 1754-1766). La XIAP también activa el NFkB favoreciendo la traslocación del NFkB al núcleo y la degradación de la 55 IkB (Hofer-Warbinek y col., J. Biol. Chem. 2000; 275: 22064-22068, Levkau y col., Circ. Res. 2001; 88: 282-290).

Las células transfectadas con XIAP son capaces de bloquear la muerte celular programada en respuesta a varios estímulos apoptóticos (Duckett y col., EMBO, 1996; 15: 2685-2694, Duckett y col., MCB, 1998; 18: 608-615, Bratton, Lewis, Butterworth, Duckett y Cohen, Cell Death and Differentiation 2002; 9: 881-892).

60 La XIAP se expresa de forma ubicua en todos los tejidos normales, pero se encuentra patológicamente elevada en muchas leucemias agudas y crónicas, los tumores de próstata, pulmón, renales y en otros tipos de tumores (Byrd y

col., 2002; Ferreira y col., 2001; Hofmann y col., 2002; Krajewska y col., 2003; Schimmer y col., 2003; Tamm y col., 2000). En la leucemia mieloide aguda (LMA) de novo, la expresión de XIAP está correlacionada con los subtipos mielomonocíticos M4/M5 según la escala franco-americana-británica (FAB) ($P < 0,05$) y con la expresión de marcadores monocíticos en los blastos de la LMA. Además, se encontró que la XIAP está sobreexpresada en los
 5 monocitos normales, pero es indetectable en los granulocitos. En la LMA, la expresión de XIAP fue significativamente inferior en los pacientes con una citogenética favorable, en comparación con aquellos con una citogenética intermedia o deficiente ($n = 74$; $P < 0,05$) (Tamm y col., Hematol. J. 2004; 5(6): 489-95).

La sobreexpresión vuelve a las células resistentes a la politerapia y está asociada a malos resultados clínicos en
 10 enfermedades como la LMA, el cáncer renal, el melanoma (Tamm y col., Clin. Cancer Research 2000; 6: 1796-1803) y el cáncer de pulmón (Hofmann y col., J. Cancer Res. Clin. Oncology 2002; 128(10): 554-60).

La XIAP se traduce mediante un mecanismo independiente de cap de inicio de la traducción que está mediado por un único elemento de la secuencia del sitio de entrada interno al ribosoma (IRES) situado en su región 5' no traducida.
 15 Esto permite que el ARNm de la XIAP se traduzca activamente en condiciones de estrés celular, condiciones en las que se inhiben la mayor parte de las síntesis de proteínas celulares. El aumento de la regulación traduccional de la XIAP en respuesta al estrés aumenta la resistencia a la muerte celular inducida por la radiación (Holcik y col., Oncogene 2000.; 19: 4174-4177).

La inhibición de la XIAP se ha investigado *in vitro* mediante varias técnicas, entre las que se incluyen el silenciamiento del ARN, la inactivación de genes, los miméticos de ligandos peptídicos y los antagonistas de molécula pequeña, y ha demostrado favorecer la apoptosis como monoterapia y sensibilizar muchos tipos de tumores a la quimioterapia, entre otros, los de vejiga (Kunze y col., 2008; 28 (4B): 2259-63). Los ratones con inactivación de XIAP nacen con la frecuencia mendeliana esperada, sin defectos físicos o histológicas obvios y con esperanzas de vida normales (Harlin
 20 y col., Mol. Cell Biol. 2001; 21(10): 3604-3608). Esto indica que la carencia de actividad de la XIAP no es tóxica en los tejidos normales y permite un margen terapéutico sobre las células tumorales. Otros estudios han descrito que la XIAP es un discriminador crítico entre la apoptosis en células de tipo 1 y tipo 2, lo que incluye los hepatocitos, y, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con hepatopatías subyacentes (Jost y col., Nature, 2009, 460, 1035-1041).
 25 Se observó que los niveles de cIAP1 y cIAP2 son elevados en los ratones con inactivación de XIAP y que pueden proteger de la patología mediante un mecanismo compensador, lo que indica que, para una inactivación funcional, puede ser necesaria la inhibición total. Asimismo, los ratones con inactivación de los genes cIAP1 y cIAP2 también son asintomáticos (Conze y col., Mol. Biol. Cell 2005; 25(8): 3348-56). Mientras que la falta de una cualquiera de las IAP no produjo un fenotipo evidente en los ratones, la supresión de cIAP1 con cIAP2 o XIAP dio como resultado una letalidad embrionaria media (Moulin, EMBO J., 2012).
 30
 35

Los antagonistas endógenos de las IAP, tales como el SMAC, se han usado para validar los miembros de esta familia como dianas para los agentes terapéuticos. Las células tumorales quimiosensibles a los péptidos de SMAC, y en combinación con platinos y ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral α (TRAIL), en los xenoinjertos, dan como resultado el retraso del crecimiento tumoral (Fulda y col., Nat. Med. 2002; 808-815;
 40 Yang y col., Cancer Res. 2003; 63: 831-837).

Se identificó que un producto natural, la embelina, se unía en el surco superficial del dominio BIR3 de la XIAP con una afinidad similar al péptido de SMAC natural. La embelina induce la apoptosis en estirpes celulares *in vitro* y da como resultado el retraso del crecimiento tumoral en los xenoinjertos (Nikolovska-Coleska y col., J. Med. Chem. 2004; 47(10):
 45 2430-2440; Chitra y col., Chemotherapy 1994; 40: 109-113).

Se han desarrollado oligonucleótidos antisentido de XIAP como agentes terapéuticos para tumores sólidos y trastornos hematológicos malignos. *In vitro*, estos oligonucleótidos antisentido han demostrado reducir los niveles de expresión proteica en ~70 %, inducir la apoptosis, sensibilizar a las células a la quimioterapia y retrasar el crecimiento tumoral *in vivo*. Uno de estos agentes, AEG351156, se ha estudiado en ensayos clínicos (Hu y col., Clin. Cancer Res. 2003; 9:
 50 2826-2836; Cummings y col., Br. J. Cancer 2005; 92: 532-538).

Entre los antagonistas de molécula pequeña de la XIAP desarrollados se incluyen los peptidomiméticos, así como agentes sintéticos. Los peptidomiméticos que se dirigen al dominio BIR3, lo que simula la alteración del SMAC
 55 provocada por la unión de la caspasa-9 a la XIAP, han demostrado la inducción de la apoptosis en varias estirpes celulares tumorales como monoterapia, así como los quimiosensibilizadores, y se están investigando clínicamente en mayor profundidad (Oost y col., J. Med. Chem. 2004; 47: 4417-4426; Sun y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005; 15: 793-797).

60 Los antagonistas de molécula pequeña sintéticos de los dominios BIR3 y BIR2 también presentan actividad antitumoral en varios modelos diferentes, entre otros, en la inducción de la apoptosis mediante tinción con anexina-V y en las CI50 de $< 10 \mu\text{M}$ contra más de un tercio del panel de la estirpe celular NCI60. Los antagonistas de la XIAP también

indujeron la muerte celular dependiente de la dosis en cultivos primarios de células de leucemia en 5 de cada 5 estirpes celulares de leucemia linfocítica crónica y en 4 de cada 5 estirpes celulares de leucemia mieloide aguda (Schimmer y col., *Cancer Cell.*, 2004; 5: 25-35 ; Berezovskaya y col., *Cancer Res.* 2005; 65 (6): 2378-86).

- 5 Los niveles elevados de proteína XIAP en las estirpes celulares tumorales fueron inversamente proporcionales a la sensibilidad a algunos fármacos anticancerígenos, particularmente citarabina y otros nucleósidos Tamm y col., *Clin. Cancer Research* 2000; 6: 1796-1803). La inhibición de la XIAP potencia la actividad antitumoral inducida el TRAIL en dos modelos preclínicos de cáncer pancreático *in vivo* (Vogler 2008). Los estudios de expresión genética y transfección indican la expresión aumentada del supresor de la apoptosis XIAP desempeña una función importante en la resistencia a la anoikis y en la supervivencia de las células de carcinoma de próstata humano circulantes, favoreciendo de ese modo la metástasis. Se encontró que los antagonistas de molécula pequeña eran antimetastásicos en estos modelos (Berezovskaya y col., *Cancer Res.* 2005; 65 (6): 2378-86).

También se encontró que la XIAP estaba implicada en otras vías asociadas al cáncer y otras enfermedades y estas también se pueden beneficiar de los agentes dirigidos a la XIAP. La actividad de ligasa E3 del dominio de dedo RING de la XIAP permite la unión tanto a la TAB1 como a un receptor de la BMP (tipo 1) aguas arriba, lo que indica que la XIAP puede señalar en una vía mediada por el TGF- β (Yamaguchi y col., *EMBO* 1999; 179-187). Se ha descrito que la sobreexpresión de la cinasa de adhesión focal (FAK) da como resultado el aumento de la expresión de la XIAP (Sonoda y col., *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 16309-16315). Las ligasas E3 son dianas terapéuticas interesantes y se están desarrollando moléculas que se dirigen a esta actividad en otras proteínas tales como la MDM2 (Vassilev y col., *Science.* 2004; 303: 844-848). La inhibición directa o indirecta de la actividad de ligasa de la XIAP también puede ser útil en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. La señalización apoptótica mal regulada, que se produciría como consecuencia de la inhibición de la función de las IAP en el control de la muerte celular programada, también se ha visto implicada en muchas enfermedades, entre otras, en trastornos asociados a la acumulación de células (p. ej., 20 cáncer, autoinmunidad, inflamación y restenosis) o en trastornos en los la apoptosis excesiva da como resultado la pérdida de células (p. ej., accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, neurodegeneración, tal como en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia (apoplejía, infarto de miocardio) y osteoporosis).

- 30 La XIAP es un regulador apoptótico importante en la encefalomiелitis autoinmune experimental y una diana farmacológica potencial para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple (EM) (Moore y col., 2004; 203 (1): 79-93). La inactivación de la XIAP mediada por los antisentido revierte la parálisis en un modelo animal de EM, lo que indica que los tratamientos que se dirigen a la XIAP, y tal vez a otras IAP, pueden ser de utilidad en el tratamiento de la EM (Hebb y col., *Curr. Drug Disc. Tech.* 2008; 5(1): 75-7).

35 La cIAP1, cIAP-2, XIAP y survivina se sobreexpresan en el mesotelioma pleural maligno y son responsables de una gran cantidad de la resistencia de las células de mesotelioma cultivadas al cisplatino. Los niveles de TNF- α circulante son significativamente superiores en los pacientes con mesotelioma antes de la citorreducción quirúrgica del tumor, en comparación con los niveles después de la cirugía. El TNF- α aumenta los niveles de ARNm y proteínas de la IAP-1, IAP-2 y XIAP (Gordon y col., 2007). El aumento de la regulación del NF κ B desempeña una función de supervivencia importante en los mesoteliomas en respuesta a los efectos inflamatorios de la exposición a fibras de amianto (Sartore-Bianchi y col., 2007). Los antagonistas de las IAP tienen potencial para revertir el efecto prosupervivencia del TNF- α .

45 La capacidad de las estirpes celulares para aumentar la regulación de la expresión del TNF-alfa lo suficiente como para que actúe de forma autocrina y mate a las células, una vez que se han agotado la cIAP1 y 2, se cree que es importante para la actividad de las IAP (*Nature Reviews Cáncer* (2010), 10 (8), 561-74, Grryd-Hansen, M). *In vivo*, sin embargo, ciertos tipos de tumores están circundados por una red de citocinas proinflamatorias y, por tanto, las células tumorales que, tras el agotamiento de la cIAP1/2 son dirigidas a la muerte celular por apoptosis, pueden ser dirigidas a la apoptosis por el TNF-alfa (o otros agonistas de las citocinas de los receptores de muerte) que ya está siendo producido por las células circundantes en el microentorno del tumor, tales como los macrófagos asociados a tumores o, de hecho, por las propias células tumorales. Ciertos tipos de tumores tales como el de mama, ovario y el melanoma presentan este "fenotipo inflamatorio" al que potencialmente se podrían dirigir los antagonistas de las IAP.

cIAP1 y cIAP2

- 55 Las IAP celulares (cIAP) 1 y 2 son miembros estrechamente relacionados de la familia IAP con tres dominios BIR, un dominio RING y un dominio de reclutamiento de caspasas (CARD). Existe una señal de exportación nuclear funcional dentro del dominio CARD de la cIAP1 que parece ser importante para la diferenciación celular (Plenchette y col., *Blood* 2004.; 104: 2035-2043). La presencia de este dominio CARD es exclusiva de la cIAP1 y cIAP2 dentro de la familia IAP de proteínas. Estos dos genes residen en tándem en el cromosoma 11q22 y, dado su alto grado de similitud, se cree que han surgido mediante la duplicación de genes.

La cIAP1, al igual que la XIAP y la survivina, se expresa ampliamente en las estirpes celulares tumorales, y se ha encontrado que se expresa en niveles altos en particular en los cánceres colorrectales, así como en los cánceres de pulmón, de ovario, renales, del SNC y de mama (Tamm y col., Clin. Cancer Res. 2000; 6: 1796-1803). La expresión de la cIAP2 generalmente es más limitada y se cree que está regulada mediante la ubiquitinación constitutiva y la degradación por la cIAP1 (Conze y col., Mol. Biol. Cell 2005; 25(8): 3348-56; Mahoney y col., PNAS 2008; 105: 11778-11783). Los análisis mediante inmunohistoquímica e inmunoelectrotransferencia identificaron a los genes de cIAP1 y cIAP2 como posibles oncogenes, ya que ambos están sobreexpresados en múltiples cánceres de pulmón, con o sin números de copias superiores (Día y col., Human Mol. Genetics 2003; 12(7): 791-801). El nivel de expresión de la cIAP1 preferentemente parece desempeñar una función importante en el adenocarcinoma incipiente (Hofmann y col., J. Cancer Res. Clin. Oncology 2002; 128(10): 554-60).

Los niveles elevados de cIAP1 y cIAP2 y los niveles reducidos de los inhibidores endógenos están asociados a la quimiorresistencia, como se ha observado para la XIAP. Se ha encontrado que la sobreexpresión de cIAP está correlacionada *in vitro* con la resistencia a agentes alquilantes del ADN tales como el carboplatino, el cisplatino y el inhibidor de la topoisomerasa VP-16 Tamm y col., Clin. Cancer Res. 2000; 6: 1796-1803). Se encontró que los niveles de cIAP1 y survivina eran altos en las células del cáncer de tiroides después del tratamiento con cisplatino y doxorubicina. Las células resistentes a la quimioterapia, tal como con taxol, presentaron una expresión reducida del SMAC y liberaron cantidades mínimas de esta proteína desde la mitocondria. Se ha encontrado que la reducción de la regulación de la cIAP1 y la survivina aumenta la citotoxicidad del cisplatino y la doxorubicina, mientras que la sobreexpresión del SMAC mejoraba la eficacia del taxol. Sin embargo, el silenciamiento de la cIAP1 y la survivina mediante la interferencia del ARN restauraba la sensibilidad a la doxorubicina y el cisplatino (Tirro y col.; Cancer Res. 2006; 66 (8): 4263-72).

Inicialmente, se pensaba que los miméticos del SMAC, tales como LBW242, se dirigían principalmente a la XIAP. Sin embargo, los estudios han descrito que se dirigían a la cIAP1 para su degradación mediante autoubiquitinación en las células (Yang y col., J. Biol. Chem. 2004; 279 (17): 16963-16970) y pueden haber contribuido a los efectos apoptóticos resultantes. Se encontró que la inducción (o estimulación) del siRNA de la cIAP1 y del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa se combinaba de forma sinérgica y hacía que las estirpes celulares fueran más sensibles (Gaither y col., Cancer Res. 2007; 67 (24): 11493-11498).

La cIAP1 y cIAP2 han demostrado ser reguladores críticos de la vía de transducción de señales del NFκB, que está implicada en un amplio abanico de procesos biológicos, particularmente en la inmunidad innata y adaptativa, así como en la proliferación y la supervivencia. La falta de regulación de la ruta del NFκB está asociada a la inflamación y los cánceres, entre otros, hepatitis y colitis ulcerosa, gastritis, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal y cáncer gástrico, así como a la angiogénesis y la metástasis (Shen y col., Apoptosis 2009; 14: 348-363).

En la unión de ligandos, el receptor del TNF (TNFR) recluta al dominio de muerte asociado al TNFR (TRADD) y a la proteína interactuante con el receptor (RIP) 1. A continuación se reclutan la TRAF2 y cIAP1/cIAP2 para formar un complejo de membrana grande. La RIP1 se ubiquitina y estas cadenas de poliubiquitina actúan como un sitio de acoplamiento para las cinasas en una fase posterior, lo que da como resultado los efectos de transducción de señales de la vía del NFκB (Ea y col., Mol. Cell 2006; 22: 245-257; Wu y col., Nat. Cell Biol. 2006; 8: 398-406). Las funciones completas son complejas y aún no se han definido totalmente, pero la cIAP1 y cIAP2 están identificadas como componentes clave de la regulación de la transducción de señales del NFκB mediada por el TNF-alfa, así como de la transducción de señales constitutiva (independiente de ligando/clásica) del NFκB (Varfolomeev y col., Cell 2007; 131 (4): 669-81). Se ha descrito que la cIAP1 y cIAP2 unen la TRAF2, una proteína adaptadora que funciona en las vías del NFκB tanto clásica como alternativa, así como en la vía de transducción de señales de la MAPK (Rothe y col., Cell 2005; 83: 1243-1252). La cIAP1 y cIAP2 se dirigen directamente a la RIP1 para la ubiquitinación *in vitro* (Bertrand y col., Mol. Cell 2008; 30: 689-700).

El TNF-alfa regula muchas funciones celulares, entre otras, la apoptosis, la inflamación, la respuesta inmune y el crecimiento y la diferenciación celular (Traza y col., Annu. Rev. Med. 1994; 45: 491-503) y los antagonistas de las IAP terapéuticos pueden ser beneficiosos en condiciones en las que estas funciones se ven afectadas.

La producción de TNF-alfa se observa en muchos tumores malignos y es uno de los principales responsables de la inflamación relacionada con el cáncer que impulsa el desarrollo y/o la progresión tumoral. Las cIAP protegen a las células cancerosas de los efectos letales del TNF-alfa.

NAIP

La NAIP fue la primera IAP que se descubrió (Roy y col., Cell., 1995; 80: 167-178). La NAIP es exclusiva entre las IAP porque posee un dominio de unión a nucleótidos y oligomerización, así como repeticiones ricas en leucina que son similares a las que contienen las proteínas normalmente implicadas en la inmunidad innata. Hay indicios de que la

NAIP también se puede sobreexpresar en algunos cánceres como el cáncer de mama y el cáncer de esófago (Nemoto y col., Exp. Mol. Pathol. 2004; 76(3): 253-9), así como en la EM (Choi y col., J. Korean Med. 2007; 22 Suppl: S17-23; Hebb y col., Mult. Sclerosis 2008; 14(5): 577-94).

5 ML-IAP

La proteína inhibidora de la apoptosis del melanoma (ML-IAP) contiene un único dominio BIR y un único motivo de dedo RING. La mL-IAP es un inhibidor potente de la apoptosis inducida por los receptores de muerte y los agentes quimioterápicos, funcionando probablemente como un inhibidor directo de las caspasas efectoras aguas abajo (Vucic y col., Curr. Biol. 2000; 10(21): 1359-66). La mL-IAP también se conoce como la proteína que contiene repetición IAP del baculovirus 7 (BIRC7), proteína inhibidora de la apoptosis del riñón (KIAP), proteína de dedo RING 50 (RNF50) y Livin. El dominio BIR de la mL-IAP posee un pliegue conservado evolutivamente que es necesario para la actividad antiapoptótica. Se ha encontrado que la mayoría de las estirpes celulares de melanoma expresan niveles altos de mL-IAP, a diferencia de los melanocitos primarios, que expresan niveles indetectables. Estas células de melanoma fueron significativamente más resistentes a la apoptosis inducida por fármacos. La expresión elevada de mL-IAP hace resistentes a las células de melanoma a los estímulos apoptóticos y de ese modo contribuye potencialmente a la patogénesis de este trastorno maligno.

ILP-2

La ILP-2, también conocida como BIRC8, tiene un único dominio BIR y un dominio RING. La ILP-2 se expresa sólo en las células normales de los testículos y une la caspasa 9 (Richter y col., Mol. Cell. Biol. 2001; 21: 4292-301).

Survivina

La survivina, también conocida como BIRC5, inhibe tanto a la caspasa 3 como a la caspasa 7, pero su función principal es la regulación de la progresión mitótica, en lugar de la regulación de la apoptosis. La survivina favorece la formación de microtúbulos en el huso acromático, lo que contrarresta la apoptosis durante el ciclo celular. La inhibición de la apoptosis por la survivina es un pronóstico de una evolución desfavorable en el cáncer colorrectal (Kawasaki y col., Cancer Res. 1998; 58 (22): 5071-5074) y el cáncer gástrico en fase III (Song y col., Japanese J. Clin. Oncol. 2009; 39 (5): 290-296).

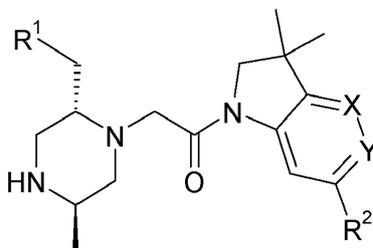
BRUCE

BRUCE (enzima de conjugación de ubiquitina que contiene repetición BIR) es una proteína de membrana periférica en la red trans-Golgi con un único dominio BIR, en su mayor parte similar al de la survivina. BRUCE se inhibe mediante tres mecanismos: (i) unión del SMAC, (ii) proteasa HtrA2 y (iii) escisión mediada por caspasas. Además, BRUCE actúa como una ubiquitina ligasa E2/E3 a través del dominio de conjugación de ubiquitina (UBC).

40 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I). La presente invención proporciona compuestos que son útiles en terapia, en particular en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser antagonistas de la familia IAP de proteínas (IAP), y especialmente de la XIAP y/o la cIAP (tal como la cIAP1 y/o la cIAP2) y pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por las IAP.

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



(I)

50

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos; donde

X es CH e Y es CR³, o uno de X o Y es CR³ y el otro es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;
R¹ se selecciona de entre

- 5 (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo,
 (ii) pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en
 10 los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo,
 (iii) imidazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo,
 15 (iv) piridinilo que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo, y
 (v) triazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, =O y nitrilo, o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo;

20 R² se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo; y
 R³ se selecciona de entre hidrógeno y nitrilo.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en esta solicitud, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y procedimientos para la síntesis de compuesto de fórmula (I).

30 **DEFINICIONES**

A menos que el contexto lo indique de otro modo, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (que incluyen los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias al resto de subfórmulas, subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se definen en esta solicitud.

35 Por "IAP" nos referimos a cualquiera de los miembros de la familia IAP XIAP, cIAP (cIAP1 y/o cIAP2), NAIP, ILP2, mL-IAP, survivina y/o BRUCE, en particular XIAP, cIAP1, cIAP2, mL-IAP, más particularmente XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, lo más particularmente XIAP y/o cIAP1. En particular nos referimos a los dominios BIR de las IAP, en particular, los dominios BIR de la XIAP, cIAP1 o cIAP2.

40 Por "uno o más miembros de la familia IAP" nos referimos a cualquiera de los miembros de la familia IAP, en particular XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, más particularmente a XIAP y/o cIAP1.

45 La "potencia" es una medida de la actividad del fármaco expresada en términos de la cantidad necesaria para producir un efecto de una intensidad determinada. Un fármaco sumamente potente provoca una respuesta mayor a concentraciones bajas. La potencia es proporcional a la afinidad y eficacia. La afinidad es la capacidad del fármaco para unirse a un receptor. La eficacia es la relación entre la ocupación del receptor y la capacidad para iniciar una respuesta a nivel molecular, celular, tisular o sistémico.

50 El término "antagonista" se refiere a un tipo de ligando del receptor o fármaco que bloquea o amortigua las respuestas biológicas mediadas por los agonistas. Los antagonistas tienen afinidad, pero no la eficacia agonista, por sus receptores análogos, y la unión alterará la interacción e inhibirá la función de todos los ligandos (p. ej., ligandos o sustratos endógenos, un agonista o un agonista inverso) en los receptores.

55 El antagonismo puede surgir directa o indirectamente, y puede ser mediado por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico. Un ejemplo de antagonismo indirecto sería el antagonismo indirecto de la cIAP como consecuencia de la ubiquitinación de la cIAP que da como resultado su degradación. Como resultado, el propio antagonismo de los ligandos se puede manifestar en circunstancias diferentes de maneras funcionalmente diferentes. Los antagonistas median sus efectos uniéndose al sitio activo o a sitios alostéricos sobre los receptores, o pueden interactuar en sitios
 60 de unión exclusivos que normalmente no están implicados en la regulación biológica de la actividad del receptor. La actividad de los antagonistas puede ser reversible o irreversible en función de la longevidad del complejo antagonista-receptor que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión del receptor del antagonista.

- El término “tratamiento” como se emplea en esta solicitud en el contexto del tratamiento de una afección, es decir, un estado, un trastorno o una enfermedad, se refiere en general al tratamiento y la terapia, ya sea para un humano o un animal (p. ej., en aplicaciones veterinarias), con el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la
- 5 inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la tasa de progresión, una interrupción de la tasa de progreso, una mejora de la afección, la reducción o mitigación de al menos un síntoma asociado a, o causado por, la afección que se está tratando y la cura de la afección. Por ejemplo, el tratamiento puede conseguir la reducción de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.
- 10 El término “profilaxis” (es decir, el uso de un compuesto como medida profiláctica), como se emplea en esta solicitud en el contexto del tratamiento de una afección, es decir, un estado, un trastorno o una enfermedad, se refiere en general a la profilaxis o prevención, ya sea para un humano o un animal (p. ej., en aplicaciones veterinarias), en la que se consigue algún efecto preventivo deseado, por ejemplo, la prevención de la aparición de una enfermedad o la protección frente a una enfermedad. La profilaxis incluye el bloqueo completo y total de todos los síntomas de un
- 15 trastorno durante un período de tiempo indefinido, la mera ralentización de la aparición de uno o varios síntomas de la enfermedad, o la reducción de la probabilidad de que la enfermedad se presente.

Las referencias a la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección tal como el cáncer incluyen en su alcance el alivio o la reducción de la incidencia del cáncer.

- 20 Como se emplea en esta solicitud, el término “mediado/a”, como se usa, p. ej., en conjunción con IAP como se describe en esta solicitud (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones), está destinado a actuar de manera limitante, de tal manera que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término son
- 25 aquellos en los que la proteína desempeña una función biológica. En los casos en los que el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, la función biológica desempeñada por la proteína puede ser directa o indirecta y puede ser necesaria y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o de su etiología o progresión). Por tanto, la función de la proteína (y en particular los niveles anómalos de función, p. ej., la sobre- o infraexpresión) no tiene por qué ser necesariamente la causa proximal de la enfermedad, estado o afección:
- 30 más bien, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediados incluyen a aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la proteína en cuestión solo está implicada parcialmente. En los casos en los que el término se aplica al tratamiento, la profilaxis o la intervención, la función desempeñada por la proteína puede ser directa o indirecta y puede ser necesaria y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, la profilaxis o la intervención. Por tanto, una enfermedad o afección mediada por una proteína incluye el desarrollo de
- 35 resistencia a cualquier fármaco o tratamiento para el cáncer.

El término “opcionalmente sustituido”, como se emplea en esta solicitud, se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no por un sustituyente como se define en esta solicitud.

- 40 El término “C_{x-y}” (donde x e y son números enteros), como se emplea en esta solicitud, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo determinado. Por tanto, un grupo alquilo C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, etc.
- 45 El término “halo” o “halógeno”, como se emplea en esta solicitud, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alquilo C₁₋₄”, como se emplea en esta solicitud, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

- 50 El término “alcoxi C₁₋₄”, como se emplea en esta solicitud, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ donde alquilo C₁₋₄ es como se define en esta solicitud. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.
- 55 El término “haloalquilo C₁₋₄”, como se emplea en esta solicitud, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define en esta solicitud donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un halógeno. Por lo tanto, el término “haloalquilo C₁₋₄” incluye monohaloalquilo C₁₋₄ y también polihaloalquilo C₁₋₄. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un halógeno, por lo que el haloalquilo C₁₋₄ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y
- 60 similares.

Los ejemplos de grupos R¹ de pirazolilo unido a N incluyen 1H-pirazol-1-ilo.

Los ejemplos de grupos R¹ de pirazolilo unido a C incluyen 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo.

Los ejemplos de grupos R¹ de imidazolilo incluyen 1H-imidazol-1-ilo y 1H-imidazol-2-ilo. Los ejemplos de grupos R¹ de imidazolilo unido a N incluyen 1H-imidazol-1-ilo.

Los ejemplos de grupos R¹ de piridinilo incluyen piridin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo. Los ejemplos de grupos R¹ de piridinilo unido a N incluyen piridin-1-ilo.

10 Los ejemplos de grupos R¹ de triazolilo incluyen 1H-1,2,3-triazol-1-ilo y 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

Una combinación de sustituyentes solo es permisible si tal combinación da como resultado un compuesto estable o viable químicamente (p. ej., uno que no se altere sustancialmente cuando se mantiene a 40 °C o menos durante al menos una semana).

15 Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que componen los compuestos de la invención se eligen habitualmente de tal manera que el peso molecular del compuesto de la invención no supera 1000 Daltons (Da). Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 750 Da, por ejemplo, inferior a 700 Da, o inferior a 650 Da, o inferior a 600 Da, o inferior a 550 Da.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En una realización, X es CH e Y es CR³; X es nitrógeno e Y es CH; o X es CH e Y es nitrógeno. En una realización adicional, X es CH e Y es C-CN; o X es nitrógeno e Y es CH; o X es nitrógeno e Y es C-CN; o X es CH e Y es nitrógeno; 25 o X e Y son nitrógeno. En otra realización adicional, X es CH e Y es CH; X es nitrógeno e Y es CH; o X es CH e Y es nitrógeno. En otra realización adicional, X es nitrógeno e Y es CH; o X es CH e Y es nitrógeno. En otra realización adicional más, X es nitrógeno e Y es CH. En una realización, X e Y son nitrógeno. En otra realización, X es CH e Y es nitrógeno.

30 En una realización, X es nitrógeno e Y es CR³; o X e Y son nitrógeno, o X es CR³ e Y es nitrógeno. En una realización, X es CH e Y es C-CN; o X es nitrógeno e Y es CH; o X es nitrógeno e Y es C-CN; o X es CH e Y es nitrógeno; o X e Y son nitrógeno. En una realización, X es nitrógeno e Y es CH; o X e Y son nitrógeno, o X es CH e Y es nitrógeno.

En una realización de los compuestos de fórmula (Ia), X es CH e Y es CR³; X es nitrógeno e Y es CR³; o X es CR³ e 35 Y es nitrógeno.

En una realización, X es nitrógeno e Y es CR³ (tal como CH). En una realización, Y es CR³, tal como C-CN.

En una realización, X es CR³ (tal como CH) e Y es nitrógeno.

40 En una realización, X es nitrógeno e Y es CR³; o X e Y son nitrógeno, o X es CR³ e Y es nitrógeno. En una realización, X e Y son nitrógeno. En una realización, X es nitrógeno e Y es CH; o X e Y son nitrógeno, o X es CH e Y es nitrógeno.

En una realización, R³ representa hidrógeno. En una realización, R³ es nitrilo.

45 En una realización, R¹ se selecciona de entre:

(i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, alquilo (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, 50 hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo;

(ii) pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo) y haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), y opcionalmente sustituido además en los átomos de 55 carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo;

(iii) imidazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo 60 C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo;

(iv) piridinilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno

(tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo; y

- 5 (v) triazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), =O y nitrilo, o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo.

10 En una realización adicional, R¹ se selecciona de entre:

- (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo;

- 15 (iii) imidazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo;

- 20 (iv) piridinilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo; y

- 25 (v) triazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), =O y nitrilo, o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo.

- 30 En una realización, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a N, dicho pirazolilo está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄. En una realización adicional, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a N, dicho pirazolilo está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes de metilo. En una realización adicional, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a N, dicho grupo R¹ es 4,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo.

35 En una realización, R¹ se selecciona de entre:

- (i) pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo) y haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo;

- 45 (ii) imidazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo;

- (iii) piridinilo unido a C que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo; y

- 50 (iv) triazolilo unido a C sustituido con un sustituyente seleccionado de entre halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), =O y nitrilo, o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como flúor o cloro), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo.

60 En una realización, R¹ es un pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo,

- En una realización, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente, dicho sustituyente se selecciona de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo) y haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), y
- 5 opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo.
- 10 En una realización, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄. En una realización adicional, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno por un sustituyente de alquilo C₁₋₄ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono por un sustituyente de alquilo
- 15 C₁₋₄. En una realización adicional, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno por un sustituyente de metilo y sustituido en un átomo de carbono por un sustituyente de metilo. En otra realización adicional, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho grupo R¹ es 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo. En una realización alternativa, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno por un sustituyente de metilo y los átomos de
- 20 carbono no están sustituidos. En otra realización adicional, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho grupo R¹ es 1-metil-1H-pirazol-5-ilo.

En una realización, cuando R¹ representa imidazolilo, dicho imidazolilo es imidazolilo unido a N.

- 25 En una realización, cuando R¹ representa imidazolilo, dicho imidazolilo es ¹H-imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y nitrilo. En una realización, cuando R¹ representa imidazolilo, dicho imidazolilo no está sustituido. En una realización alternativa, cuando R¹ representa imidazolilo, dicho imidazolilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre halógeno (tal como cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo o etilo), haloalquilo C₁₋₄ (tal como trifluorometilo) y nitrilo. En una realización adicional, cuando R¹ representa imidazolilo, dicho imidazolilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre cloro, metilo, etilo, trifluorometilo y nitrilo. En una realización alternativa, cuando R¹ representa imidazolilo, dicho imidazolilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno (tal como cloro), alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo) y nitrilo. En una realización alternativa, cuando R¹ representa imidazolilo, dicho imidazolilo está sustituido
- 30 con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre cloro, metilo, hidroximetilo y nitrilo.
- 35

- En una realización, cuando R¹ representa piridinilo, dicho piridinilo es piridinilo unido a N (es decir, piridin-1-ilo). En una realización, cuando R¹ representa piridinilo, dicho piridinilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y =O. En una realización adicional, cuando
- 40 R¹ representa piridinilo, dicho piridinilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y =O. En una realización adicional, cuando R¹ representa piridinilo, dicho piridinilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados de entre metilo y =O.

- En una realización, cuando R¹ representa triazolilo, dicho triazolilo es triazolilo unido a N (es decir, ¹H-1,2,3-triazol-1-ilo o ¹H-1,2,4-triazol-1-ilo). En una realización, cuando R¹ representa triazolilo, dicho triazolilo está sustituido con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo). En una realización adicional, cuando R¹ representa triazolilo, dicho triazolilo está sustituido con un sustituyente de metilo.
- 45

En una realización, R¹ se selecciona de entre:

- 50 (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo.
- (iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo; y
- 55 (iv) piridinilo unido a N que está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo.
- 60

En una realización adicional, R¹ se selecciona de entre:

- (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en dos de los átomos de carbono con un sustituyente de metilo;
- (iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre cloro, metilo, etilo, hidroximetilo, trifluorometilo y nitrilo; y
- (iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados de entre metilo y =O.

5

En otra realización adicional, R¹ se selecciona de entre:

- (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en dos de los átomos de carbono con un sustituyente de metilo;
- (iii) imidazolilo unido a N que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de
- entre cloro, metilo, etilo, hidroximetilo, trifluorometilo y nitrilo; y
- (iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados de entre metilo y =O.

10

En una realización adicional, R¹ es pirazolilo unido a N que está sustituido en dos átomos de carbono con un sustituyente de metilo.

15

En una realización, R² se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor y nitrilo, y sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo.

20 En una realización, R² se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes de flúor, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos sustituyentes de flúor.

En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo. En otra realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo.

25

En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor, y donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (p. ej., R² se selecciona de entre -C(H)(OH)-fenilo, -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,5-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,6-difluorofenilo y -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo).

30

35 En una realización, R² es bencilo sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes de flúor, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo.

En otra realización, R² es bencilo sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes de flúor, y sustituido en el metileno por hidroxilo.

40

En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor, y donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (p. ej., -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,5-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,6-difluorofenilo o -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo).

45

En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor donde el metileno está sustituido por un grupo hidroxilo (p. ej., -C(H)(OH)-4-fluorofenilo o -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo).

En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido (p. ej., sustituido) en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor.

50

En una realización adicional, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor (tal como 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo o 4-fluorobencilo), dos átomos de flúor (tal como 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo o 2,6-difluorobencilo) o un átomo de flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo).

55

En una realización adicional, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor (tal como 4-fluorobencilo), dos átomos de flúor (tal como 2,4-difluorobencilo) o un átomo de flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo).

60 En una realización, R² es bencilo sustituido en el metileno por un grupo hidroxilo y no sustituido en el grupo fenilo.

En una realización, R² es -CH(OH)-fenilo en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos

sustituyentes seleccionados de entre flúor.

En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo o 3,4-difluorobencilo) o un átomo de flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo o -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo) o R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor (tal como 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo).

10

En otra realización adicional, R² se selecciona de entre bencilo no sustituido y bencilo sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor. En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo). En una realización, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por dos átomos de flúor (tal como 2,4-difluorobencilo). En otra realización adicional, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor. En otra realización adicional más, R² es 4-fluorobencilo.

En una realización, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo.

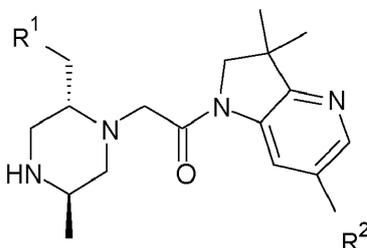
20 En una realización, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por un hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo).

En una realización alternativa, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor. En una realización adicional, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por dos átomos de flúor. En otra realización adicional, R² es propilo o butilo sustituido por dos átomos de flúor. En otra realización adicional más, R² se selecciona de entre 1,1-difluoropropilo y 1,1-difluorobutilo.

25 En una realización, R² es difluorobutilo (tal como 1,1-difluorobutilo). En una realización, cuando X es CH e Y es nitrógeno, entonces R² es difluorobutilo (tal como 1,1-difluorobutilo).

Subfórmulas

30 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos;

donde R¹ y R² son como se definen en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización del compuesto de fórmula (Ia), R¹ se selecciona de entre:

40

(i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo.

45

(ii) pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo);

(iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo;

50

(iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo; y

(v) triazolilo unido a N que está sustituido con un sustituyente de metilo.

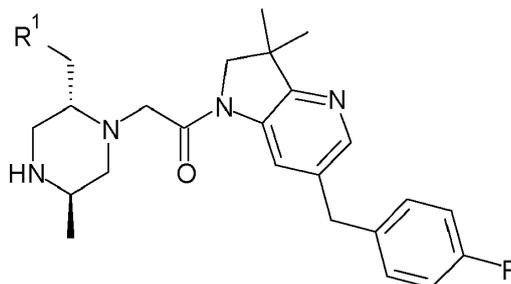
En una realización del compuesto de fórmula (Ia), R¹ es pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido (p. ej., sustituido) en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo. En una realización del compuesto de fórmula (Ia), R¹ es pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes (p. ej., un sustituyente) seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización del compuesto de fórmula (Ia), R¹ representa un pirazolilo unido a C sustituido en el nitrógeno con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente en cualquiera de los átomos de carbono con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

15 En una realización del compuesto de fórmula (Ia), R² representa bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor. En una realización adicional, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor (tal como 4-fluorobencilo) o dos átomos de flúor (tal como 2,4-difluorobencilo). En otra realización adicional, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor. En otra realización adicional más, R² es 4-fluorobencilo.

20 En una realización alternativa, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor. En una realización adicional, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por dos átomos de flúor. En otra realización adicional, R² es butilo sustituido por dos átomos de flúor (tal como 1,1-difluorobutilo).

25 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos; donde R¹ es como se define en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización del compuesto de fórmula (Ib), R¹ se selecciona de entre:

- 35 (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo.
 (ii) pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo);
 40 (iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo;
 (iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo; y
 45 (v) triazolilo unido a N que está sustituido con un sustituyente de metilo.

En una realización del compuesto de fórmula (Ib), R¹ es pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido (p. ej., sustituido) en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄,

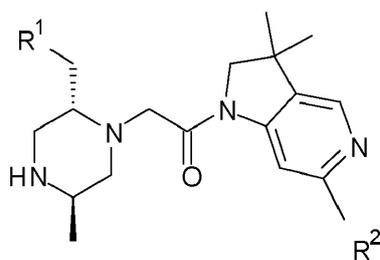
alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo. En una realización del compuesto de fórmula (Ib), R¹ es pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes (p. ej., un sustituyente) seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

5

En una realización del compuesto de fórmula (Ib), R¹ representa un pirazolilo unido a C sustituido en el nitrógeno con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente en cualquiera de los átomos de carbono con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic):

10



(Ic)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos;

15 donde R¹ y R² son como se definen en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización del compuesto de fórmula (Ic), R¹ representa un pirazolilo unido a N sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄. En una realización adicional, R¹ representa un pirazolilo unido a N sustituido en dos de los átomos de carbono con un sustituyente de metilo. En una realización adicional, R¹ representa 4,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo.

20

En una realización del compuesto de fórmula (Ic), R¹ es pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido (p. ej., sustituido) en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo. En una realización del compuesto de fórmula (Ia), R¹ es pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes (p. ej., un sustituyente) seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

25

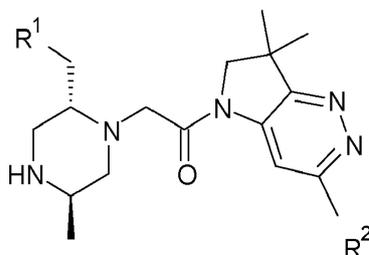
En una realización del compuesto de fórmula (Ic), R¹ representa un pirazolilo unido a C sustituido en el nitrógeno con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente en cualquiera de los átomos de carbono con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

30

En una realización del compuesto de fórmula (Ic), R² representa bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo) o alquilo C₂₋₄ sustituido por dos átomos de flúor (tal como butilo sustituido por dos átomos de flúor, p. ej., 1,1-difluorobutilo).

35

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id):



(Id)

40

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los

solvatos de los mismos;

donde R¹ y R² son como se definen en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización del compuesto de fórmula (Id), R¹ es pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido (p. ej., sustituido) en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo. En una realización del compuesto de fórmula (Ia), R¹ es pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes (p. ej., un sustituyente) seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

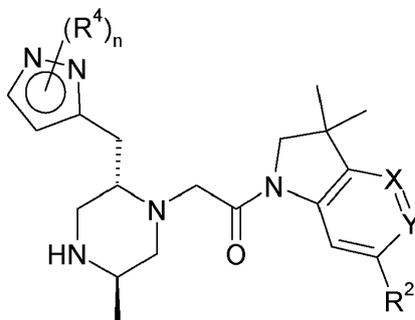
En una realización del compuesto de fórmula (Id), R¹ representa un pirazolilo unido a C sustituido en el nitrógeno con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente en cualquiera de los átomos de carbono con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización del compuesto de fórmula (Id), R¹ representa un pirazolilo unido a N sustituido en dos de los átomos de carbono con un sustituyente de alquilo C₁₋₄. En una realización adicional, R¹ representa un pirazolilo unido a N sustituido en dos de los átomos de carbono con un sustituyente de metilo. En una realización adicional, R¹ representa 4,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo.

En una realización del compuesto de fórmula (Id), R² representa bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor. En una realización adicional, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor (tal como 4-fluorobencilo) o dos átomos de flúor (tal como 2,4-difluorobencilo). En otra realización adicional, R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por un átomo de flúor. En otra realización adicional más, R² es 4-fluorobencilo.

En una realización alternativa, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor. En una realización adicional, R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por dos átomos de flúor. En otra realización adicional, R² es butilo sustituido por dos átomos de flúor (tal como 1,1-difluorobutilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie):



(Ie)

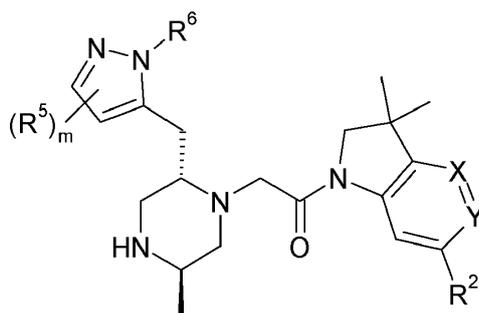
o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos;

donde X, Y y R² son como se definen en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones, R⁴ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ alquilo cuando está en un átomo de nitrógeno y se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo cuando está en un átomo de carbono; y n es 0, 1, 2 o 3.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie) donde n es 1. En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie) donde n es 2.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie) donde n es 2 y R⁴ es alquilo C₁₋₄ (tal como metilo). En una realización n es 1 y R⁴ es alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If):



(If)

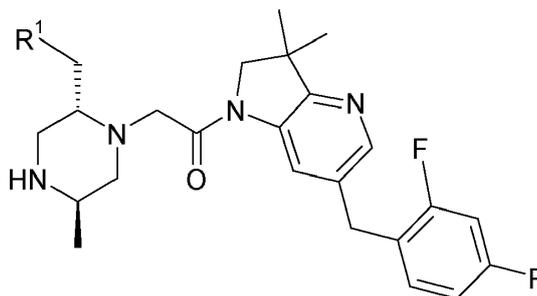
o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos;

- 5 donde X, Y y R² son como se definen en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones, R⁶ se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ alquilo; R⁵ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo; y m se selecciona de entre 0, 1 y 2. En una realización, R⁶ es alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

- 10 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If) donde m es 1.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If) donde m es 1 y R⁵ es alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

- 15 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ig):



(Ig)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos;

donde R¹ es como se define en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización del compuesto de fórmula (Ig), R¹ se selecciona de entre:

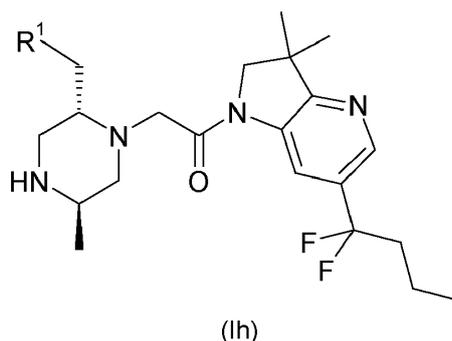
- 25 (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo.
 (ii) pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados
 30 independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo);
 (iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo;
 35 (iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo; y
 (v) triazolilo unido a N que está sustituido con un sustituyente de metilo.

En una realización del compuesto de fórmula (Ig), R¹ es pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido (p. ej.,

sustituido) en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo. En una realización del compuesto de fórmula (Ig), R¹ es pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes (p. ej., un sustituyente) seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización del compuesto de fórmula (Ig), R¹ representa un pirazolilo unido a C sustituido en el nitrógeno con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente en cualquiera de los átomos de carbono con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ih):



o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos; donde R¹ es como se define en esta solicitud o en cualquiera de las realizaciones.

En una realización del compuesto de fórmula (Ih), R¹ se selecciona de entre:

- (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo.
- (ii) pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo);
- (iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo;
- (iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo; y
- (v) triazolilo unido a N que está sustituido con un sustituyente de metilo.

En una realización del compuesto de fórmula (Ih), R¹ es pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido (p. ej., sustituido) en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo. En una realización del compuesto de fórmula (Ih), R¹ es pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes (p. ej., un sustituyente) seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización del compuesto de fórmula (Ih), R¹ representa un pirazolilo unido a C sustituido en el nitrógeno con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y opcionalmente en cualquiera de los átomos de carbono con alquilo C₁₋₄ (tal como metilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie) o (If) donde X es nitrógeno e Y es CH.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig) o (Ih) (tal como de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id)), donde R¹ representa un pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un

átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo) y haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄ (tal como hidroximetilo), alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi), haloalquilo C₁₋₄ (tal como monofluorometilo o trifluorometilo), metoximetilo, =O y nitrilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig) o (Ih) (tal como de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id)), donde R¹ representa un pirazolilo unido en C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente de alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo), y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig) o (Ih) (tal como de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id)), donde R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está sustituido en un átomo de nitrógeno por un sustituyente de metilo y sustituido en un átomo de carbono por un sustituyente de metilo (tal como 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig) o (Ih) (tal como de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id)), donde R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está sustituido en un átomo de nitrógeno por un sustituyente de metilo y los átomos de carbono no están sustituidos (tal como 1-metil-1H-pirazol-5-ilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ic), (Id), (Ie), (If) donde R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como bencilo no sustituido, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo o 3,4-difluorobencilo) o un átomo de flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (p. ej., -C(H)(OH)bencilo, -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,5-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,6-difluorofenilo o -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo) o R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor o hidroxilo, tal como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular 1,1-difluorobutilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) donde R² es -CH(OH)-fenilo en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) donde R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,5-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo o 3,4-difluorobencilo) o un átomo de flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (tal como -C(H)(OH)-2-fluorofenilo, -C(H)(OH)-3-fluorofenilo, -C(H)(OH)-4-fluorofenilo, -C(H)(OH)-2,3-difluorofenilo, -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo o -C(H)(OH)-3,4-difluorofenilo) o R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por un grupo hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo) o uno o dos átomos de flúor (tal como 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ic), (Id), (Ie) o (If), donde R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo) o un átomo de flúor y un nitrilo (tal como 2-ciano-4-fluorobencilo), donde el metileno está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo (p. ej., -C(H)(OH)-4-fluorofenilo o -C(H)(OH)-2,4-difluorofenilo) o R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor o hidroxilo (tal como 1-hidroxibutilo, 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, en particular 1,1-difluorobutilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ic), (Id), (Ie) o (If), donde R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo) o R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor, tal como 1,1-difluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, p. ej., 1,1-difluorobutilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ic), (Id), (Ie) o (If), donde R² es bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos átomos de flúor (tal como 4-fluorobencilo o 2,4-difluorobencilo).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), (Ic), (Id), (Ie) o (If), donde R² es alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos átomos de flúor, tal como 1,1-fluoropropilo o 1,1-difluorobutilo, p. ej., 1,1-difluorobutilo.

- 5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto de los Ejemplos 1-38 (en particular los Ejemplos 1-22, 30-31 y 38 o los Ejemplos 1-22) o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato de los mismos. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto de los Ejemplos 23-37 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato de los mismos.

15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de los Ejemplos 1-38 (en particular los Ejemplos 1-22, 30-31 y 38 o los Ejemplos 1-22) o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato de los mismos.

15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto de los Ejemplos 1-38 (en particular los Ejemplos 1-22, 30-31 y 38 o los Ejemplos 1-22) o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato de los mismos.

20 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto del Ejemplo 22 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato de los mismos.

25 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es la base libre de un compuesto del Ejemplo 30 o Ejemplo 31 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o el solvato de los mismos.

30 Para evitar que surjan dudas, se entenderá que cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para un sustituyente se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para uno o más, preferiblemente, todos los demás sustituyentes como se definen en esta solicitud, y que tales realizaciones están abarcadas por esta solicitud.

SALES, SOLVATOS, TAUTÓMEROS, ISÓMEROS, N-ÓXIDOS, ÉSTERES E ISÓTOPOS

35 Una referencia a un compuesto de la fórmula (I) y subgrupos del mismo también incluye las formas iónicas, sales, solvatos, isómeros geométricos y estereoquímicos, tautómeros, N-óxidos, ésteres, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se describen más adelante; preferiblemente, las sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las sales o tautómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos, incluso más preferiblemente, las sales o tautómeros o solvatos de los mismos.

40

Sales

45 Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las formas salinas de los compuestos.

50 Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales, tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, encuadernación de tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

55

60 Las sales de adición de ácido (mono- o disales) se pueden formar con un amplio abanico de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen mono- o disales formadas con un ácido seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adipico, algínico, ascórbico (p. ej., L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)canfórico, canforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (p. ej., D-glucurónico), glutámico (p. ej., L-glutámico), α-oxoglutárico, glicólico, hipúrico,

hidrohálico (p. ej., bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), isetiónico, láctico (p. ej., (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, *p*-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en las sales formadas a partir de ácido acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, sulfúrico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Una sal particular es la sal de clorhidrato.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con una base orgánica o inorgánica, lo que genera un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Li⁺, Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺ o Zn²⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, el ion amonio (es decir, NH₄⁺) y los iones amonio sustituidos (p. ej., NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos son los obtenidos a partir de: metilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario habitual es N(CH₃)₄⁺.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante según procedimientos ampliamente conocidos por el experto en la materia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I).

Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o disales en función de la pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las formas salinas de los compuestos de la invención son habitualmente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se presentan en Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, páginas 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermedias que a continuación pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas salinas no farmacéuticamente aceptables que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución (p. ej., una solución acuosa) que contiene un compuesto de la fórmula (I) y subgrupos y ejemplos del mismo, como se describe en esta solicitud, en forma de una sal en una concentración superior a 10 mg/ml, habitualmente superior a 15 mg/ml y preferiblemente superior a 20 mg/ml.

N-óxidos

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en esta solicitud a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más átomos de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

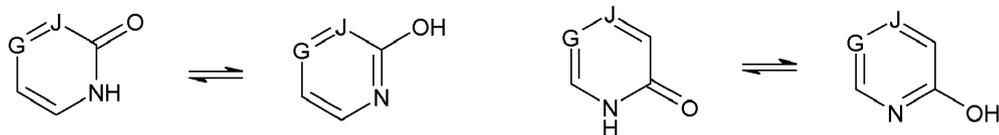
Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (p. ej., un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4^a edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden fabricarse mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

Isómeros geométricos y tautómeros

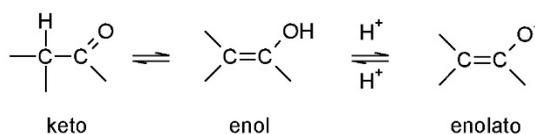
Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en varias formas isoméricas geométricas y tautoméricas diferentes, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar que surjan dudas, cuando

un compuesto puede existir en una de varias formas isoméricas geométricas o tautoméricas y solo se describe o presenta específicamente una, todas las demás también están abarcadas por la fórmula (I).

Por ejemplo, en los compuestos de la fórmula (I), el anillo E puede existir en dos formas tautoméricas, como se ilustra a continuación. Para simplificar, la fórmula general (I) ilustra una forma A, pero la fórmula se debe tomar como que abarca ambas formas tautoméricas.



10 Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los pares tautoméricos siguientes: ceto/enol (como se ilustra a continuación), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, y nitro/acinitro.



15

Estereoisómeros

A menos que se mencione o indique de otro modo, la denominación química de los compuestos simboliza la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles.

20

Los estereocentros se ilustran de la manera habitual, usando líneas “discontinuas” o “cuñas”, p. ej.



Boc-N-Metil alanina

Ácido (S)-(+)-2-hidroxi-2-fenilpropiónico

25 Cuando un compuesto se describe como una mezcla de dos diastereoisómeros/epímeros, la configuración del estereocentro no se especifica y se representa mediante líneas rectas.

30 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (p. ej., enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), indistintamente como isómeros ópticos individuales, o como mezclas (p. ej., mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

35 Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros *d* y *l*) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura de “R” y “S” desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4^{ta} edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold y Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

40 Los isómeros ópticos se pueden separar mediante varias técnicas, que incluyen la cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral), y tales técnicas son ampliamente conocidas por el experto en la materia.

45 Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y ácido (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros mediante cristalización preferencial y a continuación disociando las sales para proporcionar el enantiómero individual de la base

libre.

La separación enantiomérica se puede conseguir además uniendo covalentemente un auxiliar quiral enantioméricamente puro sobre el compuesto y a continuación realizando la separación de los diastereoisómeros usando métodos convencionales tales como la cromatografía. Esto va seguido a continuación por la escisión del enlace covalente antes mencionado para generar el producto enantioméricamente puro apropiado.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como agente terapéutico solo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, donde al menos 55 % (p. ej., al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (p. ej., enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, puede estar presente 99 % o más (p. ej., sustancialmente la totalidad) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) como un único isómero óptico (p. ej., enantiómero o diastereoisómero).

Los compuestos que comprenden dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace. Los sustituyentes en radicales cíclicos o (parcialmente) saturados bivalentes pueden tener indistintamente la configuración *cis* o *trans*. Los términos *cis* y *trans*, cuando se emplean en esta solicitud, son conformes con la nomenclatura de Chemical Abstracts (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867) y se refieren a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo.

De especial interés son los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros. Cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como R, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero S. Si un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son ampliamente conocidos para un experto en la materia.

30 Variaciones isotópicas

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente y farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I), donde uno o más átomos están sustituidos por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o un número másico diferentes de la masa atómica o el número másico encontrados normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H (D) y ^3H (T), carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución del fármaco y/o en el tejido del sustrato. Los compuestos de fórmula (I) también pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas, ya que se pueden usar para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores. Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas (por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, acurina y luciferasa), etc. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H (T) y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para esta finalidad en vista de su facilidad de incorporación y la disponibilidad de medios de detección rápidos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H (D), puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas como consecuencia de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos posológicos reducidos, y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios por tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación de la diana.

Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y las Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Ésteres

- Los ésteres tales como los ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aciloxi y ésteres de fosfato de los compuestos de fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también están abarcados por la Fórmula (I). Los ejemplos de ésteres son los compuestos que contienen el grupo $-C(=O)OR$, donde R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-12} o un grupo arilo C_{5-12} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, y $-C(=O)OPh$. Los ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) se representan por $-OC(=O)R$, donde R es un sustituyente de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclilo C_{3-12} o un grupo arilo C_{5-12} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$ y $-OC(=O)CH_2Ph$. Ejemplos de los ésteres de fosfato son los obtenidos a partir de ácido fosfórico.
- 15 En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye en su alcance los ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, la fórmula (I) no incluye en su alcance los ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo.

Solvatos y formas cristalinas

- 20 La fórmula (I) también abarca todas las formas polimórficas de los compuestos, y solvatos tales como hidratos, alcoholatos y similares.
- Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o con disolventes orgánicos habituales. Como se emplea en esta solicitud, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, lo que incluye el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término solvato está destinado a abarcar los solvatos tanto en fase de disolución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen los compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.
- Los solvatos son ampliamente conocidos en la química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procedimientos para la preparación de una sustancia (p. ej., en lo que respecta a su purificación), el almacenamiento de la sustancia (p. ej., su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia, y con frecuencia se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Un experto en la materia puede determinar, por medio de técnicas convencionales y ampliamente usadas, si se ha formado un hidrato u otro solvato mediante las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto determinado. Los ejemplos de tales técnicas incluyen el análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), la cristalografía de rayos X (p. ej., cristalografía de rayos X de monocristales o difracción de polvo de rayos X) y la RMN en estado sólido (SS-NMR, también conocida como RMN con rotación sobre el ángulo mágico o MAS-NMR). Tales técnicas forman parte del conjunto de herramientas analíticas convencionales del químico experto en la materia, como RMN, IR, CLAR y EM.
- 45 Alternativamente, el experto en la materia puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente necesaria para el solvato particular. En lo sucesivo, los métodos convencionales descritos anteriormente, se pueden usar para establecer si se han formado solvatos. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, están destinadas a ser incluidas en el alcance de la invención.

Complejos

- 55 La fórmula (I) también incluye en su alcance los complejos (p. ej., complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos. Los complejos de inclusión, clatratos y complejos metálicos se pueden formar por medio de métodos ampliamente conocidos para el experto en la materia.

Profármacos

- 60 También se describen en esta solicitud profármacos de los compuestos de la fórmula (I). Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto de la fórmula (I) biológicamente activo.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (p. ej., un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse mediante la esterificación de, por ejemplo, cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto precursor, si procede, antes de la protección del resto de grupos reactivos presentes en el compuesto precursor, seguida de desprotección, si es necesaria.

Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula -C(=O)OR donde R es:

- alquilo C₁₋₇ alquilo (p. ej., -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);
 10 aminoalquilo C₁₋₇ (p. ej., aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxialquilo C₁₋₇ (p. ej., aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloioximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo;
 15 y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

Asimismo, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo, o un compuesto que, tras reacción química posterior, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a antígenos (ADEPT), terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes (GDEPT) y la terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a ligandos (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcares u otro conjugado de glicósidos, o puede ser un derivado de ésteres de aminoácidos. En una realización, la fórmula (I) no incluye profármacos de los compuestos de la fórmula (I) en su alcance.

Ventajas de los compuestos de la invención

25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener varias ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior.

Los compuestos de la invención pueden tener una ventaja particular en uno o más de los aspectos siguientes:

- 30 (i) selectividad superior frente al canal iónico cardíaco de IKr (hERG);
 (ii) estabilidad metabólica superior;
 (iii) biodisponibilidad oral superior; y
 (iv) eficacia *in vivo* superior.

35 Selectividad superior frente al canal iónico cardíaco de IKr (hERG)

A finales de los años 90, se tuvieron que retirar de la venta en EE. UU. varios fármacos, aprobados por la FDA estadounidense, cuando se descubrió que estaban implicados en las muertes causadas por insuficiencia cardíaca. Posteriormente, se encontró que un efecto secundario de estos fármacos era el desarrollo de arritmias causadas por el bloqueo de los canales hERG en las células cardíacas. El canal hERG pertenece a la familia de los canales iónicos de potasio, cuyo primer miembro se identificó a finales de los años 80 en una mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* mutante (véase Jan, L.Y. and Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. *Nature*, 345(6277):672). Las propiedades biofísicas del canal iónico de potasio hERG se describen en Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E. y Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: hERG encodes the Ikr potassium channel. *Cell*, 81:299-307, y Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., and Robertson, G.A. (1995). hERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92-95. Por lo tanto, la eliminación de la actividad bloqueadora del hERG sigue siendo una consideración importante en el desarrollo de cualquier fármaco nuevo.

50 Se ha encontrado que muchos compuestos de la fórmula (I) tienen una actividad del hERG reducida y/o una buena independencia entre la actividad de las IAP y la actividad del hERG (mayor "margen terapéutico"). Un método para la medición de la actividad del hERG es el método electrofisiológico del pinzamiento zonal de la membrana. Los métodos alternativos para la medición de la actividad funcional del hERG incluyen los ensayos de unión del hERG, que pueden usar membranas comercializadas aisladas a partir de células que expresan de forma estable el canal hERG o estirpes
 55 celulares comercializadas que expresan el canal hERG.

Muchos compuestos de la fórmula (I) tienen un índice de seguridad cardíaca (CSI) mejorado [CSI = CI50 de hERG/Cmáx. (no unido)] (Shultz y col., *J. Med. Chem.*, 2011; Redfern y col., *Cardiovasc. Res.*, 2003). Esto puede ser debido a un aumento en la CI50 del hERG o a una reducción de la Cmáx. necesaria para su eficacia (debido a una potencia de las IAP y/o una FC mejores).

Los compuestos de fórmula (I) preferidos tienen una actividad bloqueadora del canal iónico hERG reducida. Los

compuestos de la fórmula (I) preferidos tienen valores de CI_{50} medios contra el hERG más de 30 veces superiores, o más de 40 veces superiores, o mayor de 50 veces superiores a los valores de CI_{50} de los compuestos en ensayos de proliferación celular. Los compuestos de la fórmula (I) preferidos tienen valores de CI_{50} medios contra el hERG superiores a 5 μ M, más particularmente superiores a 10 μ M, y más preferiblemente superiores a 15 μ M. Algunos compuestos de la invención tienen valores de CI_{50} medios contra el hERG superiores a 30 μ M o presentan un % de inhibición representativa de tal CI_{50} a concentraciones de 1, 3, 10 o 30 μ M. Algunos compuestos de la invención tienen un CSI medio superior al valor mínimo recomendado (30 veces).

Estabilidad metabólica superior

10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener propiedades de ADMET ventajosas, por ejemplo, mejor estabilidad metabólica (por ejemplo, como se determina con microsomas del hígado de ratón), mejor perfil P450 y/o una eliminación beneficiosa (p. ej., una eliminación baja). Estas características podrían otorgar la ventaja de tener más fármaco disponible en la circulación sistémica para alcanzar el punto de acción apropiado para ejercer su efecto terapéutico. Las concentraciones de fármaco aumentadas para ejercer la acción farmacológica en los tumores conducen potencialmente a una eficacia mejorada, que de ese modo permite que se administren posologías reducidas. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) deben presentar requisitos posológicos reducidos y deben ser más fáciles de formular y administrar.

15

20 Muchos de los compuestos de la fórmula (I) son ventajosos porque tienen susceptibilidades a las enzimas P450 diferentes. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) preferidos tienen valores de CI_{50} superiores a 10 μ M contra cada una de las enzimas del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6 (en particular 3A4). Además, preferiblemente, los compuestos no son inhibidores del P450 ni sustratos para el P450 (es decir, no sufren recambio por el P450).

Biodisponibilidad oral superior

Potencialmente, los compuestos de la invención tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para la exposición oral (exposición oral o ABC). En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden presentar una biodisponibilidad oral mejorada. La biodisponibilidad oral se puede definir como la relación (F) de la exposición plasmática de un compuesto cuando se administra por vía oral a la exposición plasmática del compuesto cuando se administra por vía intravenosa (i.v.), expresada como un porcentaje.

30

Los compuestos que tienen una biodisponibilidad oral (valor de F) superior a 30 %, más preferiblemente superior a 40 %, son particularmente ventajosos porque se pueden administrar por vía oral en lugar de, o asó como, por vía parenteral.

35

Eficacia *in vivo* superior

Como resultado de la mayor potencia contra la XIAP y/o cIAP, los compuestos de la invención pueden tener una eficacia *in vivo* aumentada en las estirpes celulares del cáncer y los modelos *in vivo*.

40

MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto lo indique de otro modo, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de la misma como se definen en esta solicitud.

45

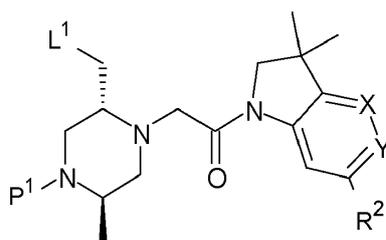
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar según métodos sintéticos ampliamente conocidos por el experto en la materia.

50

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente en esta solicitud, que comprende:

(a)(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

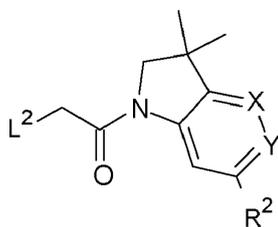
55



(II)

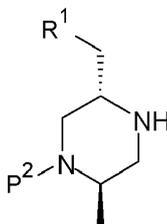
5 donde R^2 , X e Y son como se definieron anteriormente en esta solicitud para los compuestos de fórmula (I), L^1 representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., cloro) y P^1 representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilo (tBoc), con un compuesto de fórmula R^1H o un derivado opcionalmente protegido del mismo, seguido de una reacción de desprotección adecuada para retirar el grupo protector P^1 y cualquier otro grupo protector, según sea necesario; o

10 (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

15 donde X, Y y R^2 son como se definieron anteriormente en esta solicitud para los compuestos de fórmula (I), y L^2 representa un grupo saliente adecuado tal como un halógeno (p. ej., cloro), con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

20 o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R^1 es como se definió anteriormente en esta solicitud para los compuestos de fórmula (I) y P^2 representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilo (tBoc), seguido de una reacción de desprotección adecuada para retirar el grupo protector P^2 o cualquier otro grupo protector, según sea necesario; y/o

25 (b) desproteger un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y/o

(c) interconvertir un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo en un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo adicional; y

30 (d) formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

El procedimiento (a) (i) habitualmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula R^1H , opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado, tal como yoduro de potasio, y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Tal procedimiento se puede llevar a

cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, p. ej., 70 °C.

El procedimiento (a) (ii) habitualmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV), opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado, tal como yoduro de potasio, y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

El procedimiento (b) habitualmente comprende cualquier reacción de desprotección adecuada, cuyas condiciones dependerán de la naturaleza del grupo protector. Cuando el grupo protector representa tBoc, tal reacción de desprotección habitualmente comprenderá el uso de un ácido adecuado en un disolvente adecuado. Por ejemplo, el ácido puede comprender adecuadamente ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno y el disolvente puede comprender adecuadamente diclorometano, acetato de etilo, 1,4-dioxano, metanol o agua. Opcionalmente, se puede usar una mezcla de disolventes, por ejemplo, metanol acuoso o acetato de etilo/1,4-dioxano.

El procedimiento (b) se puede llevar a cabo según los procedimientos descritos en esta solicitud como Preparación de compuestos de fórmula (I), Métodos 1 y 2.

Se entenderá que, cuando el grupo protector representa tBoc, la desprotección usando un ácido adecuado como se describió anteriormente puede generar un compuesto de fórmula (I) como una sal farmacéuticamente aceptable, que se puede aislar directamente. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) se puede aislar como la base libre usando métodos ampliamente conocidos en la técnica y a continuación convertir opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable según el procedimiento (d).

El procedimiento (c) habitualmente comprende procedimientos de interconversión conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I), un primer sustituyente se puede convertir mediante métodos conocidos por un experto en la materia en un segundo sustituyente alternativo. Un experto en la materia conoce un amplio abanico de interconversiones de grupos funcionales ampliamente conocidas para convertir un compuesto precursor en un compuesto de fórmula (I), y se describen en *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992. Por ejemplo, las posibles funcionalizaciones catalizadas por metales, tales como reactivos de organoestaño (reacción de Stille), reactivos de Grignard y reacciones con nucleófilos de nitrógeno, se describen en "Palladium Reagents and Catalysts" [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* [Volumen 1, Editado por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

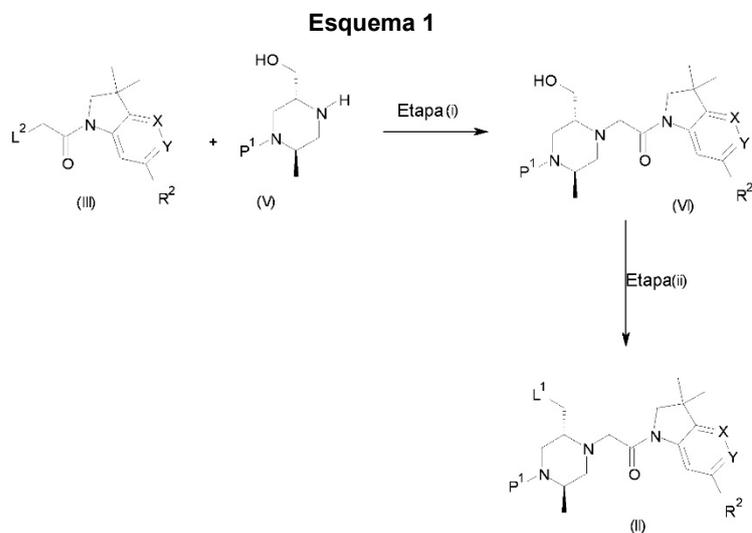
El procedimiento (d) se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (I) en forma de base libre, disuelto en un disolvente adecuado, con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable y, a continuación, el aislamiento de la sal resultante mediante métodos ampliamente conocidos en la técnica, p. ej., evaporación del disolvente o cristalización.

Si procede, las reacciones descritas anteriormente en los procedimientos (a), (b) y (c) van seguidas o precedidas de una o más reacciones conocidas por el experto en la materia y se realizan en un orden apropiado para conseguir las sustituciones requeridas en R¹ y R², definidos anteriormente, para proporcionar otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos no limitantes de tales reacciones cuyas condiciones pueden encontrarse en la bibliografía incluyen:

protección de funciones reactivas,
desprotección de funciones reactivas,
45 halogenación,
deshalogenación,
desalquilación,
alquilación y arilación de amina, anilina, alcohol y fenol,
reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,
50 reacciones de cicloadición en los grupos apropiados,
reducción de nitro, ésteres, ciano, aldehídos,
reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición,
acilación,
sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,
55 saponificación/hidrólisis de grupos éster,
amidificación o transesterificación de grupos éster,
esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,
intercambio de halógenos,
sustitución nucleofílica con amina, tiol o alcohol,
60 aminación reductora,
formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,
S-oxidación,

N-oxidación,
salificación.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) según el Esquema 1 siguiente:



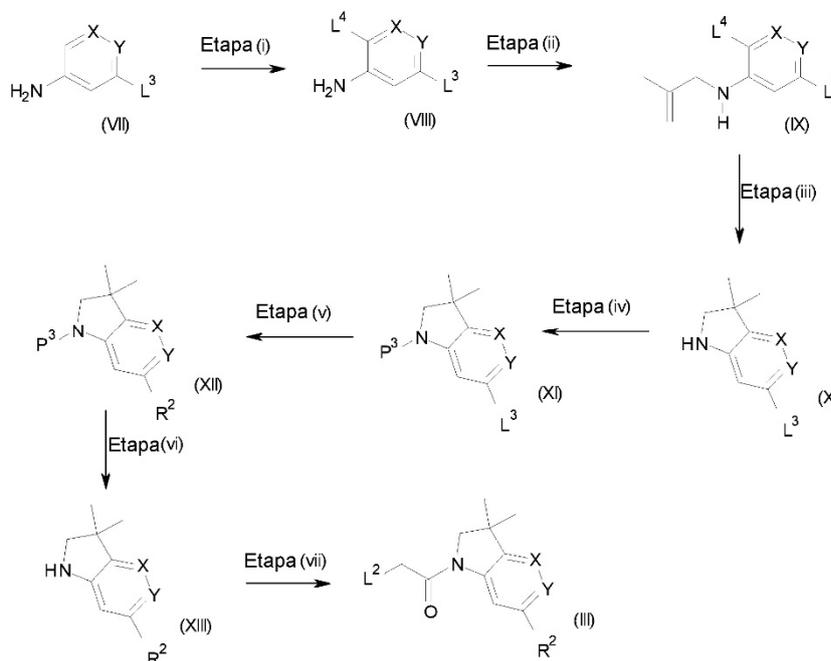
10 donde X, Y, R², L¹, L² y P¹ son como se definieron anteriormente en esta solicitud.

La etapa (i) del esquema 1 habitualmente comprende hacer reaccionar los compuestos de fórmulas (III) y (V), opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado, tal como yoduro de potasio, y una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 18.

Cuando L¹ representa cloro, la etapa (ii) del Esquema 1 habitualmente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un reactivo capaz de convertir un grupo hidroxilo en un grupo saliente bueno, p. ej., cloruro de metilsulfonilo, en presencia de trietilamina. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 19.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar según el Esquema 2 siguiente:

Esquema 2



donde X , Y y R^2 son como se definieron anteriormente en esta solicitud para los compuestos de fórmula (III), L^3 y L^4 representan grupos salientes adecuados, tales como un átomo de halógeno, donde L^3 y L^4 se eligen de tal manera que tienen reactividad diferencial (por ejemplo, L^3 representa bromo y L^4 representa yodo) y P^3 representa un grupo protector adecuado, tal como un grupo *tert*-butiloxycarbonilo (tBoc).

Cuando L^3 representa bromo y L^4 representa yodo, la etapa (i) del Esquema 2 habitualmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un agente yodante tal como N-yodosuccinimida. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 11.

La etapa (ii) del Esquema 2 habitualmente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con 3-bromo-2-metilprop-1-eno en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 12.

La etapa (iii) del Esquema 2 habitualmente comprende la ciclación del compuesto de fórmula (IX) usando un catalizador de metal de transición, tal como una sal de paladio, en presencia de base en un sistema de disolvente adecuado. Las condiciones adecuadas para tal procedimiento pueden implicar el uso de cloruro de tetrabutilamonio, formiato de sodio, acetato de paladio, trietilamina, agua y dimetilsulfóxido. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 13.

Cuando P^3 representa tBoc, la etapa (iv) del Esquema 2 habitualmente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente adecuado, tal como THF, en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 14.

La etapa (v) del Esquema 2 habitualmente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula $\text{R}^2\text{-M}$, donde R^2 es como se definió anteriormente en esta solicitud y M representa el residuo de una especie organometálica, de tal manera que $\text{R}^2\text{-M}$ representa un reactivo organometálico nucleofílico tal como un haluro de organozinc. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 15. Alternativamente, cuando L^3 representa un halógeno tal como bromo, el compuesto (XI) puede metalarse usando un reactivo organometálico adecuado, tal como butillitio, idealmente a temperatura baja en un disolvente inerte tal como THF, y el anión resultante enfriarse rápidamente con un electrófilo adecuado, por ejemplo, una amida de Weinreb tal como N-metoxi-N-metilpropionamida, o un aldehído tal como 4-fluorobenzaldehído, seguido de la interconversión posterior de grupos funcionales para proporcionar compuestos de fórmula (XII).

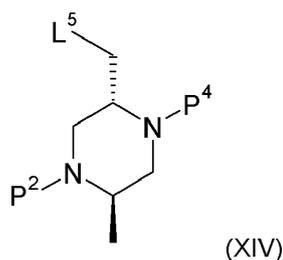
La etapa (vi) del Esquema 2 habitualmente comprende una reacción de desprotección del compuesto de fórmula (XII). Por ejemplo, cuando P^3 representa tBoc, la etapa (vi) habitualmente comprende el tratamiento con ácido clorhídrico. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 16.

5 Cuando L^2 representa un halógeno tal como cloro, la etapa (vii) del Esquema 2 habitualmente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un haluro de haloacetilo, tal como cloruro de cloroacetilo, en presencia de acetonitrilo. Un ejemplo de tal reacción se presenta en esta solicitud en la Preparación 17.

En los compuestos (XII) y/o (XIII), se pueden llevar a cabo opcionalmente interconversiones de grupos funcionales, por ejemplo, para modificar el grupo R^2 . Los ejemplos de tales transformaciones se presentan en las Preparaciones 21-23.

Los compuestos de fórmula (IV), o derivados protegidos de los mismos, como se definieron anteriormente se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIV),

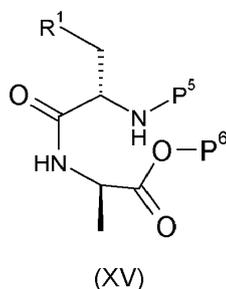
15



donde P^2 es como se definió anteriormente en esta solicitud, P^4 representa un grupo protector, p. ej., bencilo y L^5 representa un grupo saliente tal como halógeno (p. ej., cloro); y un compuesto de fórmula R^1H o un derivado protegido del mismo. Tal procedimiento se puede llevar a cabo de una manera similar a la descrita para el procedimiento (a) (i) anterior.

Los compuestos de fórmula (IV), o derivados protegidos de los mismos, se pueden preparar alternativamente mediante ciclación de un compuesto de fórmula (XV), por ejemplo, donde R^1 representa un grupo unido a C, en particular un pirazolilo unido a C

25



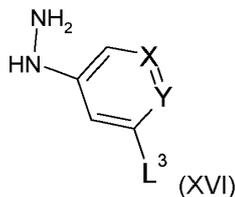
o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R^1 es como se definió anteriormente en esta solicitud y P^5 y P^6 representan independientemente hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, P^5 puede representar tBoc o Cbz y P^6 puede representar un grupo alquilo C_{1-4} ; seguida de reducción de la dicetopiperazina resultante y protección para introducir el grupo P^2 . La etapa de ciclación en tal procedimiento se puede lograr usando métodos ampliamente conocidos en la técnica para la formación de enlaces amida. En ciertas circunstancias, la ciclación puede continuar simultáneamente a la retirada de los grupos protectores P^5 o P^6 . La etapa de reducción se puede llevar a cabo usando un agente reductor adecuado, tal como borano, en un disolvente adecuado, tal como THF, y la reprotección para introducir el grupo P^5 se puede lograr usando métodos ampliamente conocidos en la técnica.

Ciertos compuestos de fórmula (XV) son conocidos en la bibliografía y/o se pueden preparar acoplado dos derivados de aminoácido protegidos apropiadamente usando métodos ampliamente conocidos en la técnica para la formación de enlaces amida, por ejemplo, usando un procedimiento análogo al descrito más adelante en la Preparación 28. Una secuencia adecuada para la preparación de compuestos (IV) y (XV), donde R_1 representa pirazolilo unido a C, se presenta más adelante en las Preparaciones 25-32, inclusive.

40

Los compuestos de fórmula (X) o (XIII), donde X e Y representan ambos independientemente CH y CR^3 , se pueden

preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVI)

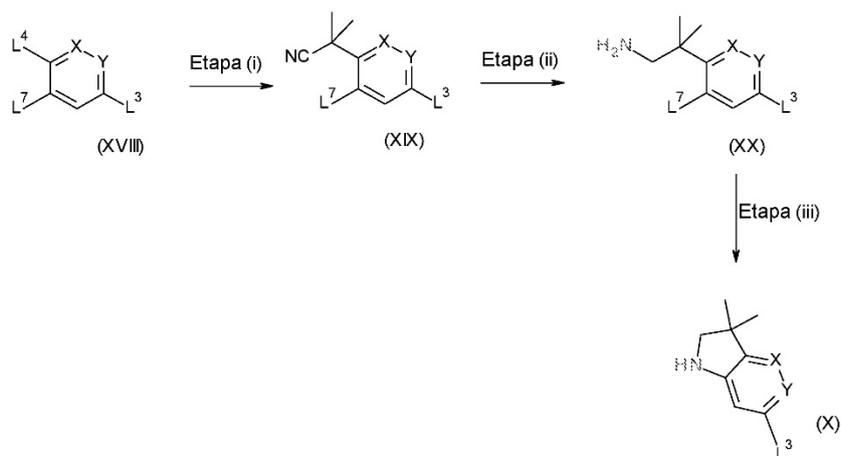


5 , donde L^3 y R^3 son como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula Me_2CHCHO , para formar una hidrazona, y a continuación la ciclación posterior para formar la indolina sustituida deseada. Tal procedimiento se realiza habitualmente usando condiciones ácidas, por ejemplo, usando ácido acético como disolvente o usando un ácido apropiado en un disolvente inerte tal como tolueno. Se entenderá que, para ciertas combinaciones de X e Y, esta secuencia dará como resultado la producción de una mezcla de regioisómeros y que la separación de éstos se puede llevar a cabo mediante métodos convencionales conocidos por un experto en la técnica, p. ej., cromatografía en columna. Tal separación se puede facilitar mediante la N-acilación del producto de este procedimiento, p. ej., usando cloruro de cloroacetilo, o la N-protección usando, por ejemplo, un grupo protector tBoc, después de lo cual el compuesto de fórmula (XIII) se puede regenerar opcionalmente mediante desprotección usando condiciones convencionales, p. ej., para un compuesto protegido con tBoc, el tratamiento con un ácido apropiado tal como HCl.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (X) como se han definido anteriormente, donde X es N e Y es CH, se pueden preparar según el Esquema 3 siguiente:

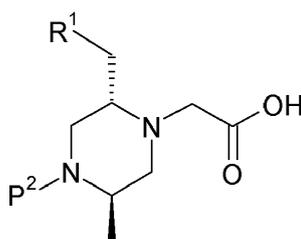
Esquema 3

20



25 donde L^3 y L^4 son como se definieron anteriormente y L^7 representa un grupo saliente adecuado tal como flúor. La etapa (i) se puede llevar a cabo mediante la reacción con isobutironitrilo en presencia de una base adecuada, tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano. La etapa (ii) se puede lograr usando un agente reductor adecuado, tal como borano, en un disolvente compatible, tal como tetrahidrofurano. La ciclación según la etapa (iii) se puede llevar a cabo a temperatura elevada en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente de alto punto de ebullición apropiado, tal como 1-metil-2-pirrolidiona.

30 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R¹ y P² son como se definieron anteriormente en esta solicitud para los compuestos de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIII) como se definió anteriormente en esta solicitud, seguida de una reacción de desprotección adecuada para retirar el grupo protector P² y todos los demás grupos protectores.

Esta reacción habitualmente comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado y a una temperatura adecuada, p. ej., temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada y un reactivo capaz de activar el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de fórmula (XVII). Un disolvente adecuado debe ser inerte frente a los reactivos usados, por ejemplo, diclorometano. Los ejemplos de bases adecuadas son trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Los ejemplos de reactivos activadores adecuados son hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrop), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU), 1,1'-carbonildimidazol, clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU). Este procedimiento se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de un reactivo coactivador adecuado tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt).

Los compuestos de fórmula (XVII), o derivados opcionalmente protegidos de los mismos, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV), o derivados opcionalmente protegidos de los mismos, como se definieron anteriormente mediante métodos ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con un éster de un ácido monohaloacético, tal como bromoacetato de bencilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo; y posterior hidrólisis del éster (u opcionalmente hidrogenólisis, en el caso de un éster de bencilo).

Se entenderá que ciertos compuestos, p. ej., los compuestos de fórmulas (I), (II), (IV), (V), (VI), (XIV), (XV) y (XVII) pueden existir en formas diastereoméricas y/o enantioméricas diferentes y que los procedimientos para su preparación pueden utilizar precursores sintéticos enantioméricamente puros. Alternativamente, se pueden usar precursores racémicos y las mezclas de diastereoisómeros generadas en estos procedimientos se pueden separar mediante métodos ampliamente conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, usando cromatografía preparativa o de resolución quiral o no quiral usando derivados diastereoméricos: por ejemplo, cristalización de una sal formada con un ácido enantioméricamente puro tal como ácido L-tartárico; o separación de enantiómeros de un derivado diastereomérico formado uniendo covalentemente un auxiliar quiral enantioméricamente puro al compuesto, seguida de separación usando métodos convencionales tales como la cromatografía quiral. La unión covalente antes mencionada se escinde a continuación para generar el producto enantioméricamente puro apropiado.

Los productos intermedios necesarios, por ejemplo, los compuestos de fórmula (V), (VII), (XVIII) y R²-M, se comercializan, se conocen en la bibliografía, se preparan mediante métodos análogos a los de la bibliografía o se preparan mediante métodos análogos a los descritos en los procedimientos experimentales de los ejemplos que se presentan más adelante.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto intermedio novedoso. En una realización, la invención proporciona un compuesto intermedio novedoso de fórmula (II), o (IV), o (V), o (VII), o (XVI), o (XVII).

45 **Grupos protectores**

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para impedir que la reacción tenga lugar en una posición no deseable de la molécula. Los ejemplos de grupos protectores, y los métodos para proteger y desproteger grupos funcionales, se pueden encontrar en Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

En particular, los grupos R¹ y R² se pueden sintetizar en formas protegidas y retirar los grupos protectores para generar

un compuesto de fórmula (I).

Un grupo hidroxilo se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un *t*-butil éter; un tetrahidropiranyl (THP) éter; un bencil, benzhidril(difenilmetil), o tritil(trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o *t*-butildimetilsilil éter; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃).

Un grupo aldehído o cetona se puede proteger, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en los que el grupo carbonilo (>C=O) se trata con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

10

Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un carbamato (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH₃); un carbamato de bencilo (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz o NH-Z); como un carbamato de *t*-butilo (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); un carbamato de 2-bifenil-2-propilo (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como un carbamato de 9-fluorenilmetilo (-NH-Fmoc), como un carbamato de 6-nitroveratrilo (-NH-Nvoc), como un carbamato de 2-trimetilsililetilo (-NH-Teoc), como un carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (-NH-Troc), como un carbamato de alilo (-NH-Alloc), o como un carbamato de 2-(fenilsulfonyl)etilo (-NH-Psec).

15

Por ejemplo, en los compuestos de fórmula II que contienen un grupo amino, el grupo amino se puede proteger por medio de un grupo protector como se definió anteriormente en esta solicitud, siendo un grupo preferido el grupo *tert*-butiloxycarbonilo (Boc), mientras se introduce la funcionalización adicional. Cuando no se necesita la modificación posterior del grupo amino, el grupo protector se puede llevar a lo largo de la secuencia de reacción para proporcionar una forma protegida en N de un compuesto de la fórmula (I), que se puede desproteger a continuación mediante métodos convencionales (p. ej., tratamiento con ácido, en el caso del grupo Boc) para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

20

Otros grupos protectores para las aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen los grupos toluenosulfonylo (tosilo) y metanosulfonylo (mesilo), grupos bencilo tales como un grupo para-metoxibencilo (PMB) y los grupos tetrahidropiranyl (THP).

25

Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo C₁₋₇ (p. ej., un éster de metilo; un éster de *t*-butilo); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (p. ej., un éster de trihaloalquilo C₁₋₇); un éster de trialkylsilyl C₁₋₇-alquilo C₁₋₇; o un éster de aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇ (p. ej., un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo; éster de para-metoxibencilo. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetoamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

30

Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden aislar y purificar según técnicas convencionales ampliamente conocidas por el experto en la materia, y los ejemplos de tales métodos incluyen técnicas cromatográficas tales como la cromatografía en columna (p. ej., la cromatografía por desorción súbita) y la CLAR. Una técnica de particular utilidad en la purificación de los compuestos es la cromatografía líquida preparativa acoplada a espectrometría de masas como un medio para detectar los compuestos purificados que emergen de la columna cromatográfica.

40

La CL-EM es un método convencional y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos en esta solicitud. Los métodos de la cromatografía líquida (CL) y espectrometría de masas (EM) se pueden modificar para proporcionar una separación mejor de los materiales brutos y la detección mejorada de las muestras mediante EM. La optimización del método de CL en gradiente preparativa implicará diversas columnas, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Los métodos para optimizar los métodos de CL-EM preparativa y a continuación usarlos para purificar compuestos se conocen ampliamente en la técnica. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9. Un ejemplo de tal sistema para purificar compuestos mediante CL-EM preparativa se describe más adelante en la sección Ejemplos de esta solicitud (con el título "Sistema de CL-EM para purificación dirigida por espectrometría de masas").

50

55

Los métodos de recristalización de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos se pueden llevar a cabo mediante métodos ampliamente conocidos por el experto en la materia, véase, por ejemplo, (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Capítulo 8, Publisher Wiley-VCH). Los productos obtenidos a partir de una reacción orgánica rara vez son puros cuando se aíslan directamente de la mezcla de reacción. Si el compuesto (o una sal del mismo) es sólido, se puede purificar y/o cristalizar mediante recristalización de un disolvente adecuado. Un buen disolvente de recristalización

60

debe disolver una cantidad moderada de la sustancia que se va a purificar a temperaturas elevadas, pero sólo una pequeña cantidad de la sustancia a una temperatura inferior. Debe disolver fácilmente las impurezas a temperaturas bajas, o no disolverlas en absoluto. Por último, el disolvente se debe poder retirar con facilidad del producto purificado.

Esto normalmente significa que tiene un punto de ebullición relativamente bajo y un experto en la materia conocerá los disolventes de recristalización para una sustancia particular o, si no se dispone de esa información, sabrá ensayar varios disolventes. Para obtener un buen rendimiento de material purificado, se usa la cantidad mínima posible de disolvente caliente para disolver todo el material impuro. En la práctica, se usa 3-5 % más de disolvente del necesario, por lo que la solución no está saturada. Si el compuesto impuro contiene una impureza que es insoluble en el disolvente, esta se puede retirar a continuación mediante filtración y permitiendo después que la solución cristalice. Además, si el compuesto impuro contiene trazas de material coloreado que no son naturales del compuesto, estas se pueden retirar añadiendo una pequeña cantidad de agente decolorante, p. ej., carbón activo, a la solución caliente, filtrando y a continuación permitiendo que cristalice. Normalmente, la cristalización se produce espontáneamente tras el enfriamiento de la solución. Si esto no ocurre, se puede inducir la cristalización enfriando la solución por debajo de temperatura ambiente o añadiendo un único cristal de material puro (un cristal de siembra). También se puede llevar a cabo la recristalización y/o optimizar el rendimiento mediante el uso de un antidisolvente o codisolvente. En este caso, el compuesto se disuelve en un disolvente adecuado a temperatura elevada, se filtra y a continuación se añade un disolvente adicional en el que el compuesto requerido tiene una solubilidad baja para ayudar a la cristalización. Los cristales habitualmente se aíslan a continuación usando filtración al vacío, se lavan y a continuación se secan, por ejemplo, en un horno o mediante desecación.

Otros ejemplos de métodos de purificación incluyen la sublimación, que incluye una etapa de calentamiento al vacío, por ejemplo, usando un dedo frío, y la cristalización desde el estado fundido (Crystallization Technology Handbook 2ª edición, editado por A. Mersmann, 2001).

25 EFECTOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de la invención, subgrupos y ejemplos de los mismos, son antagonistas de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), y pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas en esta solicitud. Además, los compuestos de la invención, y los subgrupos de los mismos, serán útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por las IAP. Las referencias a la prevención o profilaxis o al tratamiento de una enfermedad o afección tal como el cáncer incluyen en su alcance la mitigación o reducción de la incidencia del cáncer.

Por tanto, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles para la mitigación o reducción de la incidencia del cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

Más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) y los subgrupos de los mismos son antagonistas de las IAP. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen afinidad por la XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, y en particular por una IAP seleccionada de entre XIAP y cIAP1.

Los compuestos preferidos son compuestos que tienen afinidad por una o más IAP seleccionadas de entre XIAP, cIAP1 y cIAP2. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de CI_{50} inferiores a $0,1 \mu M$.

Los compuestos de fórmula (I) antagonistas son capaces de unirse a las IAP y presentar potencia para las IAP. En una realización, los compuestos de fórmula (I) antagonistas presentan selectividad para una o más IAP sobre otros los miembros de la familia IAP, y pueden ser capaces de unirse a, y/o presentar afinidad por, la XIAP y/o cIAP preferente a la capacidad de unirse a, y/o presentar afinidad por, otros miembros de la familia IAP.

Además, muchos de los compuestos de la invención presentan selectividad para la XIAP en comparación con la cIAP, o viceversa, selectividad para la cIAP en comparación con la XIAP (en particular la cIAP1), y tales compuestos representan una realización de la invención. En particular, los compuestos de la invención pueden tener una afinidad al menos 10 veces superior por uno o más miembros de la familia IAP, en particular la XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, que por otros miembros de la familia IAP. Esto se puede determinar usando los métodos descritos en esta solicitud. En una realización adicional, los compuestos de la invención pueden tener una afinidad equivalente por la XIAP, cIAP1 y/o cIAP2, en particular una afinidad equivalente (es decir, una diferencia de afinidad inferior a 10 veces) por la XIAP y cIAP1.

La actividad contra la XIAP y cIAP1 puede resultar particularmente ventajosa. La antagonización equipotencial de la XIAP y cIAP1 debería permitir el desencadenamiento de la apoptosis mediante activación de la caspasa-8 y la

derivación de la transducción de señales del NF-kappaB prosupervivencia hacia la apoptosis; y el potente antagonismo de la XIAP garantizará que la apoptosis se consiga antes de que aumente la regulación de cualquier mecanismo inherente de resistencia para bloquear el proceso. Tras el agotamiento de la cIAP1 por autoubicuitinación y degradación proteasomal hay un aumento temporal de la regulación de la transducción de señales del NF-kappaB
 5 que es responsable de la expresión de TNF-alfa en estirpes celulares sensibles, esto también es responsable del aumento de la regulación de factores antiapoptóticos tales como cIAP2 y c-FLIP. De ahí la necesidad de un antagonismo potente de la XIAP para potenciar la activación de las caspasas efectoras y la muerte celular, en lugar de permitir que se acumule resistencia mediada por la cIAP2. En general, se cree que las toxicidades que surgen tras la administración de estos compuestos *in vivo* surgirán de la inducción temporal de la transducción de señales del
 10 NFkappaB y del aumento de la regulación de las citocinas proinflamatorias resultante, que está mediado únicamente por el antagonismo de la cIAP1/2. Por lo tanto, la doble potencia debería permitir que se consiga un margen terapéutico antes de que se presenten toxicidades limitantes de la dosis.

La función de las IAP en la muerte celular programada también se ha visto implicada en muchas enfermedades, entre
 15 otras, en trastornos asociados a la acumulación de células (p. ej., cáncer, trastornos autoinmunes, inflamación y restenosis), trastornos en los que la apoptosis excesiva da como resultado la pérdida de células (p. ej., accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, neurodegeneración, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia (ictus, infarto de miocardio) y osteoporosis) o en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple (EM).
 20

Por lo tanto, también se prevé que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones tales como inflamación, hepatitis, colitis ulcerosa, gastritis, autoinmunidad, inflamación, restenosis, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, afecciones neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia miotónica, y esclerosis lateral amiotrófica,
 25 SIDA, isquemia, tal como lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, lesión cerebral por isquemia/reperfusion (I/R), isquemia por lesión del SNC aguda y crónica, ictus o infarto de miocardio, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple (MS) y diabetes de tipo I, y enfermedades oculares tales como degeneración retiniana, que son consecuencia de la pérdida del control de la muerte celular programada.
 30

Como consecuencia de su afinidad por las IAP, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio de controlar la muerte celular programada. Por lo tanto, se espera que los compuestos puedan resultar útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos tales como los cánceres. Además, los compuestos de la invención pueden ser
 35 útiles en el tratamiento de enfermedades en las que hay un trastorno asociado a la acumulación de células o en las que la apoptosis excesiva da como resultado la pérdida de células.

Los ejemplos de cánceres (y sus equivalentes benignos) que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, pero no se limitan a, tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de diversos tipos, que incluyen adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células transicionales y otros carcinomas) tales como carcinomas de vejiga y tracto urinario,
 40 mama, tracto gastrointestinal (que incluye de esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón, pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas microcíticos de pulmón, carcinomas amicrocíticos de pulmón, carcinomas broncoalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de la lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdala, glándulas salivares, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de falopio, peritoneo,
 45 vagina, vulva, pene, cuello uterino, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular de tiroides), glándula suprarrenal, próstata, piel y los anexos (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, nevus displásico); trastornos hematológicos malignos (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos precancerosos y trastornos de bajo potencial maligno, que incluyen trastornos hematológicos malignos y afecciones del linaje linfoide relacionadas (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [LLA],
 50 leucemia linfocítica crónica [LLC], linfomas de linfocitos B tales como linfoma difuso de linfocitos B grandes [LDLBG], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas y leucemias de linfocitos T, linfomas de linfocitos citolíticos naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas, gamopatía monoclonal de significado incierto, plasmacitoma, mieloma múltiple y trastornos linfoproliferativos postrasplante), y trastornos hematológicos malignos y afecciones del linaje linfoide relacionadas (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [LMA],
 55 leucemia mielógena crónica [LMC], leucemia mielomonocítica crónica [LMMC], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal, por ejemplo, sarcomas del tejido blando, hueso o cartilago tales como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rhabdomyosarcomas, leiomyosarcomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing,
 60 sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides, tumores estromales gastrointestinales, histiocitomas benignos y malignos y dermatofibrosarcoma protuberante; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocitomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y neurinomas); tumores endocrinos (por

ejemplo, tumores de la pituitaria, tumores de la glándula suprarrenal, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinoma medular de la tiroides); tumores oculares y de los anexos (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de las células germinales y trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, molas hidatidiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y tumores neuroectodérmicos primitivos); o síndromes congénitos u otros, que dejan al paciente susceptible al trastorno maligno (por ejemplo, xeroderma pigmentoso).

El crecimiento de células es una función estrechamente controlada. El cáncer, un estado de crecimiento anómalo de las células, se produce cuando las células se replican de manera incontrolada (aumentan en número), crecen de manera incontrolable (se hacen más grandes) y/o sufren una muerte celular reducida por apoptosis (muerte celular programada), necrosis, o anikis. En una realización, el crecimiento celular anómalo se selecciona de entre proliferación celular incontrolada, crecimiento celular excesivo o muerte celular programada reducida. En particular, la afección o enfermedad de crecimiento celular anómalo es un cáncer. Por tanto, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende un crecimiento celular anómalo (es decir, un crecimiento celular incontrolado y/o rápido), la enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anómalo en una realización es un cáncer.

En una realización, el trastorno hematológico maligno es leucemia. En otra realización, el trastorno hematológico maligno es un linfoma.

Muchas enfermedades se caracterizan por una angiogénesis persistente y no regulada. Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo van acompañadas de una angiogénesis profunda, que puede contribuir a, o mantener, un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción de tejidos a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. Se ha encontrado que el crecimiento y la metástasis tumorales dependen de la angiogénesis. Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, ser útiles en la prevención y alteración del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de metástasis y cánceres metastásicos.

La metástasis o enfermedad metastásica es la propagación de una enfermedad de un órgano o parte a otro órgano o parte no adyacente. Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen los tumores primarios (es decir, células cancerosas en el punto de origen), la invasión local (células cancerosas que penetran y se infiltran en los tejidos normales circundantes del área local) y los tumores metastásicos (o secundarios), es decir, los tumores que se han formado a partir de células malignas que han circulado a través del torrente sanguíneo (diseminación hematológica) o a través de los vasos linfáticos o las cavidades corporales (transcelómica) a otros puntos y tejidos el cuerpo.

Los cánceres particulares incluyen el carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer esofágico, renal, de colon, colorrectal, de pulmón, p. ej., mesotelioma o adenocarcinoma de pulmón, de mama, de vejiga, gastrointestinal, de ovario y de próstata.

Los cánceres particulares incluyen el cáncer renal, melanoma, cáncer de colon, de pulmón, de mama, de ovario y de próstata. En una realización, el cáncer se selecciona de entre melanoma, cáncer de colon, de mama y de ovario. En una realización, el cáncer es un melanoma. En una realización, el cáncer es cáncer de mama inflamatorio.

Un aspecto adicional de la invención incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de entre una subpoblación que posee cánceres con un alto componente inflamatorio. Tales cánceres también se conocen como "de fenotipo inflamatorio" e incluyen tumores con transducción de señales de citocinas elevada (p. ej., TNF). En una realización, el cáncer es un tumor inflamatorio, por ejemplo, melanoma, cáncer de colon, de mama y de ovario, en particular, melanoma.

En una realización, la enfermedad que se va a tratar es leucemia, tal como leucemias agudas y crónicas, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica crónica (LLC). En una realización, la leucemia es LDCBG refractaria.

En una realización, el cáncer es mesotelioma, lo que incluye mesotelioma peritoneal maligno o mesotelioma pleural maligno.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor (la mayoría de los trastornos epiteliales malignos comunes son inherentemente quimiorresistentes) o la resistencia puede surgir espontáneamente a medida que progresa la enfermedad o como resultado del tratamiento. A este respecto, las referencias al mesotelioma incluyen el mesotelioma con resistencia a venenos de las topoisomerasas, agentes alquilantes, antitubulinas, antifolatos, compuestos de platino y radioterapia, en particular el mesotelioma resistente a cisplatino. Similarmente, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple o mieloma múltiple refractario

sensibles a bortezumib y las referencias a la leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica y leucemia mielógena crónica refractaria sensibles a imitanib.

5 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles al antagonismo de una cualquiera o más IAP seleccionadas de entre XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP, ILP2, mL-IAP, survivina y BRUCE, más preferiblemente XIAP, cIAP1, cIAP2, mL-IAP, lo más preferiblemente XIAP.

10 Se prevé además que los compuestos de la invención, y en particular los compuestos que tienen afinidad por las IAP, resultarán particularmente útiles en el tratamiento o la prevención de cánceres de un tipo asociado a, o caracterizado por, la presencia de niveles elevados de las IAP o amplificación del 11q22, por ejemplo, los cánceres a los que se hace referencia en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

15 Los niveles elevados de IAP debido a la sobreexpresión de las IAP se encuentran en muchos cánceres y están asociados a un pronóstico malo. Además, los cánceres con la amplificación del 11q22 también pueden ser sensibles a un antagonista de las IAP. Los niveles elevados de IAP y la amplificación del 11q22 se pueden identificar mediante las técnicas descritas en esta solicitud. Si un cáncer particular es uno que es sensible a la función de las IAP, se puede determinar mediante un método como se expone en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

20 Un aspecto adicional proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describen en esta solicitud, en particular cáncer.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento del crecimiento tumoral, la patogénesis, la resistencia a la quimio- y radioterapia mediante células sensibilizadoras a la quimioterapia y como agentes antimetastásicos.

25 Las intervenciones anticancerígenas terapéuticas de todos los tipos aumentan necesariamente las tensiones impuestas a las células tumorales diana. Al mitigar los efectos perjudiciales de tales tensiones, las IAP están implicadas directamente en la resistencia a los efectos de los fármacos y regímenes de tratamiento contra el cáncer. Por tanto, los antagonistas de las IAP representan una clase de quimioterápicos con potencial para: (i) sensibilizar células malignas a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (ii) mitigar o reducir la incidencia de la resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (iii) revertir la resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (iv) potenciar la actividad de los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos; (v) retardar o impedir la aparición de resistencia a los fármacos y/o tratamientos anticancerígenos.

35 Como consecuencia de su afinidad por las IAP, los compuestos resultarán útiles para proporcionar un medio de controlar la muerte celular programada. Por lo tanto, también se prevé que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones tales como trastornos inflamatorios, tales como hepatitis, colitis ulcerosa y gastritis; afecciones neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia miotónica, y esclerosis lateral amiotrófica, SIDA, isquemia tal como restenosis, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, lesión cerebral por isquemia/reperfusion (I/R), isquemia por lesión del SNC aguda o crónica, ictus o infarto de miocardio; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis; enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple (MS) y diabetes de tipo I, y enfermedades oculares tales como degeneración retiniana.

45 La afinidad de los compuestos de la invención como antagonistas de las IAP se puede medir usando los ensayos biológicos y biofísicos expuestos en los ejemplos de esta solicitud y el grado de afinidad presentado por un compuesto determinado se puede definir en términos del valor de la CI_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de CI_{50} inferior a 1 μM , más preferiblemente inferior a 0,1 μM .

50 En una realización, la invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP (p. ej., XIAP y/o cIAP, p. ej., cIAP1). En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que sobreexpresa IAP (p. ej., XIAP y/o cIAP, p. ej., cIAP1).

55 En una realización, la invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP, donde el compuesto es un antagonista de la IAP que tiene una CI_{50} inferior a 50 μM en al menos un ensayo (p. ej., unión por desplazamiento) contra una IAP. En particular, la IAP es XIAP, cIAP1 y/o cIAP2. En una realización adicional, la enfermedad o afección que está mediada por IAP es un cáncer que está caracterizado por la sobreexpresión de al menos una IAP y/o la amplificación del 11q22.

60 En una realización, la invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP, donde el compuesto tiene una CI_{50} inferior a 10 μM contra al menos una IAP en un ensayo (p. ej., de unión por desplazamiento) contra la IAP.

Un aspecto adicional proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por IAP, donde el compuesto es un antagonista de la IAP que tiene una CI_{50} inferior a 50 μM contra al menos una IAP en un ensayo (p. ej., unión por desplazamiento).

5

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), se puede cribar un paciente para determinar si una enfermedad o condición que padece o puede estar padeciendo el paciente sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene afinidad por la IAP. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

10

Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que padece o puede estar padeciendo el paciente es una que está caracterizada por una anomalía genética o una expresión proteica anómala que conduce al aumento de la regulación de los niveles de IAP o a la sensibilización de una vía a la función normal de las IAP o al aumento de la regulación de una vía bioquímica aguas abajo de la activación de las IAP.

15

Los ejemplos de tales anomalías que dan como resultado la activación o sensibilización de las IAP, incluyen la pérdida de, o la inhibición de, las vías apoptóticas, el aumento de la regulación de los receptores o ligandos, la presencia de aberraciones citogenéticas o variantes mutantes de los receptores o ligandos. Los tumores con aumento de la regulación de las IAP, en particular sobreexpresión de IAP, pueden ser particularmente sensibles a los antagonistas de las IAP. Por ejemplo, se ha identificado la sobreexpresión de XIAP y cIAP en un abanico de cánceres, como se describe en la sección Antecedentes.

20

Se ha detectado amplificación del cromosoma 11q22 en las estirpes celulares y los tumores primarios de carcinomas de células escamosas del esófago (Imoto y col., 2001) y el cuello uterino (Imoto y col., 2002), así como en cánceres de pulmón primarios/sus estirpes celulares (Dai y col., 2003). Los análisis de inmunohistoquímica e inmunoelectrotransferencia han identificado a los genes de la cIAP1 y cIAP2 como posibles oncogenes en esta región, ya que ambos están sobreexpresados en cánceres en los que surge esta rara amplificación.

25

La expresión aumento de la regulación incluye la expresión elevada o sobreexpresión, lo que incluye la amplificación genética (es decir, múltiples copias de genes), aberración citogenética y expresión aumentada por un efecto transcripcional. Por tanto, el paciente se puede someter a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico del aumento de regulación de IAP. El término diagnóstico incluye el cribado. Con marcador incluimos los marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar la presencia de mutaciones de IAP o amplificación del 11q22. El término marcador también incluye los marcadores que son característicos del aumento de regulación de las IAP, lo que incluye los niveles de proteínas, el estado de las proteínas y las concentraciones de ARNm de las proteínas antes mencionadas.

30

Las pruebas de diagnóstico y cribado habitualmente se realizan en una muestra biológica (es decir, tejido corporal o fluidos corporales) seleccionada de entre muestras de biopsias tumorales, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales diseminadas), líquido cefalorraquídeo, plasma, suero, saliva, heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, hisopos bucales, biopsia cutánea u orina.

40

Los métodos de identificación y análisis de aberraciones citogenéticas, amplificación genética, mutaciones y aumento de la regulación proteica son conocidos por un experto en la materia. Los métodos de cribado pueden incluir, pero no se limitan a, métodos convencionales tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o la hibridación *in situ*, tal como la hibridación *in situ* de la fluorescencia (FISH).

45

En el cribado mediante RT-PCR, se evalúa la concentración de ARNm en el tumor mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguida de la amplificación del ADNc mediante PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidos por un experto en la materia. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y la PCR se llevan a cabo por métodos convencionales, como se describe, por ejemplo, en Ausubel, F.M. y col., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o en Innis, M.A. y col., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook y col., (2001), 3ª edición, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit de RT-PCR comercializado (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals) o la metodología como se expone en las patentes de Estados Unidos 4 666 828; 4 683 202; 4 801 531; 5 192 659, 5 272 057, 5 882 864 y 6 218 529 y se incorpora en esta solicitud por referencia.

50

60

Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para la evaluación de la expresión de ARNm sería la hibridación *in*

situ de la fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Generalmente, la hibridación *in situ* comprende las etapas principales siguientes: (1) fijación del tejido que se va a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y reducir la unión inespecífica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados poshibridación para retirar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones están habitualmente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o indicadores fluorescentes. Las sondas preferidas son lo suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el uno o más ácidos nucleicos diana en condiciones estrictas. Los métodos convencionales para llevar a cabo la FISH se describen en Ausubel, F.M. Y coy., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc y en Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, páginas 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Los métodos para la identificación de la expresión genética son descritos por (DePrimo y col. (2003), BMC Cancer, 3:3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: se sintetiza ADNc bicatenario a partir de ARN total usando un oligómero (dT)₂₄ para el cebado de la síntesis de la primera cadena de ADNc, seguida de la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores de hexámeros aleatorios. El ADNc bicatenario se usa como molde para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmenta químicamente según los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE. UU.) y a continuación se hibrida durante la noche en matrices genómicas humanas.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, inmunoelectrotransferencia, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida bidimensional, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos dirigidos a un sitio específico. El experto en la materia entenderá que todas estas técnicas ampliamente conocidas para la detección del aumento de regulación de IAP, la detección de variantes o mutantes de IAP, o la detección de la amplificación del 11q22 podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anómalos de proteínas tales como las IAP se pueden medir usando ensayos proteicos convencionales, por ejemplo, los ensayos descritos en esta solicitud. La presencia de niveles elevados o sobreexpresión también se podría detectar en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral, midiendo los niveles de proteína con un ensayo tal como el de Chemicon International. La proteína de interés se inmunoprecipitaría del lisado de la muestra y se mediría su concentración.

Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o elevación de las IAP, isoformas de las mismas incluidas, incluyen la medición de la densidad de los microvasos. Esto se puede medir, por ejemplo, usando los métodos descritos por Orre y Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2), 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores.

Por lo tanto, todas estas técnicas también se podrían utilizar para identificar tumores particularmente adecuados para su tratamiento con los compuestos de la invención.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en un paciente que se ha sometido a cribado y se ha determinado que padece, o tiene riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene afinidad por las IAP (es decir, un antagonista de las IAP).

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de entre una subpoblación que posee sobreexpresión de uno o más de los miembros de la familia IAP (p. ej., cIAP y/o XIAP).

Otro aspecto de la invención incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado como poseedor de una aberración citogenética que da como resultado la sobreexpresión de IAP, por ejemplo, un paciente seleccionado como poseedor de la amplificación del 11q22.

La determinación mediante RM de la normalización de los vasos (p. ej., usando secuencias de RM eco de gradiente, eco de espín, y la mejora del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo de los vasos y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes también se puede usar para identificar la idoneidad para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Por tanto, un aspecto adicional de la invención es un método para el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por IAP, método que comprende (i) cribar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección que padece o puede padecer el paciente sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene afinidad por las IAP; y (ii) cuando se indica que la enfermedad o afección del paciente es susceptible, administrar
5 posteriormente al paciente un compuesto de fórmula (I) y subgrupos o ejemplos del mismo como se definen en esta solicitud.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

10 Siempre que sea posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (p. ej., formulación).

Por tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se definieron anteriormente, y métodos para fabricar una composición farmacéutica que comprende (p. ej., mezclar) al menos un compuesto de
15 fórmula (I) (y subgrupos del mismo como se definen en esta solicitud) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos, como se describen en esta solicitud.

El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de entre, por ejemplo, vehículos (p. ej., un vehículo sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes, cargas o agentes de carga, agentes de
20 granulación, agentes de revestimiento, agentes de control de la liberación, agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponadores, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes para el enmascaramiento del sabor, estabilizantes u otros excipientes usados convencionalmente en las composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de excipientes para
25 diversos tipos de composiciones farmacéuticas se exponen más pormenorizadamente a continuación.

El término “farmacéuticamente aceptable”, como se emplea en esta solicitud, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el criterio médico sólido, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (p.ej., humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o
30 complicaciones excesivos, con una relación beneficio/riesgo acorde razonable. Cada vehículo, excipiente, etc., también debe ser “aceptable” en el sentido de que debe ser compatible con el resto de componentes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I) se pueden formular según técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.
35 UU.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas a la administración parenteral, se pueden formular para la administración intravenosa,
40 intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para la administración directa en un órgano o tejido diana mediante inyección, infusión u otros medios de administración. La administración se puede hacer mediante inyección de bolo, infusión a corto plazo o infusión a un plazo más largo y puede ser mediante administración pasiva o mediante la utilización de una bomba de infusión o un dispositivo de jeringa adecuados.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas o no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, codisolventes, agentes tensoactivos, mezclas de disolventes orgánicos, agentes de formación de complejos con ciclodextrinas, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar las formulaciones de emulsión), componentes de los liposomas para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de la liofilización y combinaciones
50 de agentes para, entre otros, estabilizar el principio activo en una forma soluble y hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (RG Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, páginas 201-230).

55 Las formulaciones se pueden presentar en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas, viales y jeringas precargadas, y se pueden almacenar en un estado deshidratado mediante congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

60 La formulación farmacéutica se puede preparar liofilizando un compuesto de fórmula (I), o subgrupos del mismo. Liofilización se refiere al procedimiento de deshidratación de una composición mediante congelación. Deshidratación mediante congelación y liofilización son, por lo tanto, sinónimos como se emplean en esta solicitud.

Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inmediatamente antes de su uso, farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, 10 etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de la misma, aceites vegetales (tales como aceite de girasol, cártamo, maíz, u oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales espesantes o de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

15 Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes para ajustar la tonicidad 20 tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la 25 administración i.v., por ejemplo, mediante inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede administrar como tal, o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como 0,9 % de solución salina o 5 % dextrosa), antes de la administración.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración 30 subcutánea (s.c.).

Las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos (revestidos o sin revestir), 35 cápsulas (duras o blandas), pastillas, píldoras, comprimidos para chupar, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

Por tanto, las composiciones de los comprimidos pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o un alcohol de azúcares, p. ej., lactosa, sucrosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no obtenido de azúcares tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una 40 celulosa o un derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes convencionales como aglutinantes y agentes de granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (p. ej., polímeros reticulados hinchables, tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (p. ej., estearatos), conservantes (p. ej., parabenos), antioxidantes (p. ej., BHT), agentes tamponadores (por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales 45 excipientes son ampliamente conocidos y no es necesario describirlos pormenorizadamente en esta solicitud.

Los comprimidos se pueden diseñar para que liberen el fármaco indistintamente tras el contacto con los líquidos 50 estomacales (comprimidos de liberación inmediata) o para que lo liberen de una manera controlada (comprimidos de liberación controlada) a lo largo de un periodo de tiempo prolongado o en una región específica del tracto GI.

Las formulaciones de las cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de 55 gelatina animal o equivalentes sintéticos u obtenidos de plantas de la misma.

Las formas farmacéuticas sólidas (p. ej., comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar revestidas o no. Los revestimientos pueden actuar indistintamente como una película protectora (p. ej., un polímero, una cera o un barniz) o como un mecanismo para controlar la liberación del fármaco o con fines estéticos o identificativos. El revestimiento (p. ej., un 60 polímero de tipo Eudragit™) se puede diseñar para que libere el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Por tanto, el revestimiento se puede seleccionar para que se degrade en determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando selectivamente de ese modo el compuesto en el estómago o en el íleon, duodeno, yeyuno o colon.

En lugar de, o además de, un revestimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de la liberación, por ejemplo, un agente retardador de la liberación que se puede adaptar para que libere el compuesto de una manera controlada en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el fármaco se puede presentar en un revestimiento de polímero, p. ej., un polímero de polimetacrilato, que se puede adaptar para que libere selectivamente el compuesto en diversas condiciones de acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de la matriz o el revestimiento retardador de la liberación puede tomar la forma de un polímero erosionable (p. ej., un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona de forma sustancial y continua a medida que la forma farmacéutica pasa a través del tracto gastrointestinal. En otra alternativa, el revestimiento se puede diseñar para que se desintegre por la acción microbiana en el intestino. Como una alternativa adicional, el principio activo se puede formular en un sistema de administración que proporciona el control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otras formas de liberación retardada o controlada (por ejemplo, las formulaciones a base de resinas de intercambio iónico) se pueden preparar según métodos ampliamente conocidos por los expertos en la materia.

El compuesto de fórmula (I) puede formularse con un vehículo y administrarse en forma de nanopartículas, ayudando el aumento del área de la superficie de las nanopartículas a su absorción. Además, las nanopartículas ofrecen la posibilidad de penetración directa en la célula. Los sistemas de administración de fármacos de nanopartículas se describen en "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", editado por Ram B Gupta y Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, publicado el 13 de marzo de 2006. Las nanopartículas para administración de fármacos también se describen en J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172 y en Sinha y col., Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909.

Las composiciones farmacéuticas comprenden habitualmente de aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 95 % (p/p) de principio activo y de 99 % (p/p) a 5 % (p/p) de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 90 % (p/p) de principio activo y de 80 % (p/p) a 10 % de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargables, grageas, comprimidos o cápsulas.

El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar en función de la forma física deseada de la formulación y, por ejemplo, se pueden seleccionar de entre diluyentes (p. ej., diluyentes sólidos tales como cargas o agentes de carga; y diluyentes líquidos tales como disolventes y codisolventes), desintegrantes, agentes tamponadores, lubricantes, fluidificantes, agentes para el control de la liberación (p. ej., polímeros o ceras retardantes o retardadores de la liberación, aglutinantes, agentes de granulación, pigmentos, agentes saborizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes ajustadores de la tonicidad y agentes de revestimiento).

El experto en la materia tendrá la experiencia necesaria para seleccionar las cantidades apropiadas de los ingredientes para su uso en las formulaciones. Por ejemplo, los comprimidos y las cápsulas habitualmente contienen 0-20 % de desintegrantes, 0-5 % de lubricantes, 0-5 % de fluidificantes y/o 0-99 % (p/p) de cargas o agentes de carga (en función de la dosis de fármaco). También pueden contener 0-10 % (p/p) de aglutinantes poliméricos, 0-5 % (p/p) de antioxidantes, 0-5 % (p/p) de pigmentos. Los comprimidos de liberación lenta contendrán además 0-99 % (p/p) de polímeros para el control (p. ej., el retardo) de la liberación (en función de la dosis). Los revestimientos de película del comprimido o la cápsula contienen habitualmente 0-10 % (p/p) de polímeros, 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o 0-2 % (p/p) de plastificantes.

Las formulaciones parenterales contienen habitualmente 0-20 % (p/p) de tampones, 0-50 % (p/p) de codisolventes y/o 0-99 % (p/p) de agua para inyección (WFI) (en función de la dosis y de si están liofilizadas). Las formulaciones para depósito intramuscular también pueden contener 0-99 % (p/p) de aceites.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener combinando el principio activo con vehículos sólidos, si se desea, granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, a los comprimidos, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlos en una matriz polimérica o cérea que permite que los principios activos difundan o se liberen en cantidades moderadas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más de sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas dispersos molecularmente), un tipo de dispersión sólida, son ampliamente conocidas para su uso en la tecnología farmacéutica (véase (Chiou y Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para aumentar las velocidades de disolución y la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua.

Esta invención también proporciona formas farmacéuticas sólidas que comprenden la solución sólida descrita anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables y comprimidos dispersables o efervescentes. Se pueden mezclar excipientes conocidos con la solución sólida para proporcionar la forma farmacéutica deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un tensioactivo. Además, una cápsula puede contener un agente de carga, tal como lactosa o celulosa microcristalina. Un comprimido puede contener la solución sólida mezclada con al menos un desintegrante, un lubricante, un tensioactivo, un agente de carga y un deslizante. Un comprimido masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente de carga, un lubricante y, si se desea, un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial) y aromas adecuados. Las soluciones sólidas también se pueden formar pulverizando soluciones de fármaco y un polímero adecuado sobre la superficie de vehículos inertes tales como perlas de azúcar ("esferas"). Estas perlas pueden llenarse posteriormente en cápsulas o comprimirse para formar comprimidos.

15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "cajas" que contienen un ciclo de tratamiento completo en un único envase, generalmente un envase de blíster. Las cajas tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en las de un farmacéutico divide el suministro de un paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, porque el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en la caja, habitualmente ausente en las prescripciones de los pacientes. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente con las instrucciones del facultativo.

Las composiciones para uso tópico y administración nasal incluyen pomadas, cremas, aerosoles, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Tales composiciones se pueden formular según métodos conocidos.

25 Los ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen óvulos y supositorios que se pueden construir, por ejemplo, a partir de un material moldeable o céreo moldeado que contiene el compuesto activo. Las soluciones del compuesto activo también se pueden usar para administración rectal.

30 Las composiciones para administración por inhalación pueden adoptar la forma de composiciones de polvo inhalable o aerosoles de líquido o polvo, y se pueden administrar de forma convencional usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores en aerosol. Tales dispositivos son ampliamente conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden habitualmente el compuesto activo junto con un diluyente sólido inerte en polvo tal como lactosa.

35 Los compuestos de la fórmula (I) generalmente se presentarán en forma de dosis unitaria y, como tal, habitualmente contendrán suficiente compuesto para proporcionar el grado de actividad biológica deseado. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de principio activo, p. ej., de 1 nanogramo a 2 miligramos de principio activo. Dentro de estos intervalos, los subintervalos particulares de compuesto son de 0,1 miligramos a 2 gramos de principio activo (más habitualmente de 10 miligramos a 1 gramo, p. ej., 50 miligramos a 500 miligramos) o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, 1 microgramo a 10 miligramos, p. ej., 0,1 miligramos a 2 miligramos de principio activo).

45 Para las composiciones orales, una forma farmacéutica unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más habitualmente 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 1 gramo, p. ej., 100 miligramos a 1 gramo, de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente con necesidad del mismo (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado.

50

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la fórmula (I) y los subgrupos como se definen en esta solicitud pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de un abanico de enfermedades o afecciones mediadas por IAP. Por tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada por IAP, tal como XIAP y/o cIAP, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I) como se describe en esta solicitud. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que sobreexpresa IAP, tal como una XIAP y/o cIAP, que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I) como se describe en esta solicitud. Los ejemplos de tales enfermedades y afecciones se expusieron anteriormente, y en particular incluyen el cáncer.

Los compuestos se administran generalmente a un sujeto con necesidad de tal administración, por ejemplo, un

paciente humano o animal, preferiblemente un humano.

Los compuestos se administrarán habitualmente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas. Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades potencialmente mortales), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (I) pueden superar a las desventajas de los efectos tóxicos o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar los compuestos en cantidades que están asociadas a un cierto grado de toxicidad.

Los compuestos se pueden administrar durante un periodo prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar solo durante un periodo corto. Alternativamente, se pueden administrar de manera continua o de una manera que proporcione la administración intermitente (p. ej., de una manera pulsátil).

Una dosis diaria habitual del compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más habitualmente 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más generalmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (p. ej., 10 nanogramos a 10 miligramos, y más habitualmente 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque se pueden administrar dosis superiores o inferiores cuando sea necesario. El compuesto de la fórmula (I) se puede administrar diariamente o de forma repetida cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10, o 14, o 21, o 28 días, por ejemplo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente en un intervalo de dosis, por ejemplo, 1 a 1500 mg, 2 a 800 mg, o 5 a 500 mg, p. ej., 2 a 200 mg o 10 a 1000 mg, incluyendo los ejemplos de dosis particulares 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez al día. El compuesto se puede administrar continuamente (es decir, tomado todos los días sin un descanso durante toda la duración del régimen de tratamiento). Alternativamente, el compuesto se puede administrar intermitentemente (es decir, tomado continuamente durante un periodo determinado tal como una semana, a continuación, interrumpido durante un periodo tal como una semana y a continuación tomado continuamente durante otro período tal como una semana, y así sucesivamente durante toda la duración del régimen de tratamiento). Los ejemplos de regímenes de tratamiento que implican la administración intermitente incluyen regímenes donde la administración es en ciclos de una semana sí, una semana no; o dos semanas sí, una semana no; o tres semanas sí, una semana no; o dos semanas sí, dos semanas no; o cuatro semanas sí, dos semanas no; o una semana sí, tres semanas no, durante uno o más ciclos, p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos.

En una pauta posológica particular, un paciente recibirá una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante periodos de una hora al día durante hasta diez días, en particular hasta cinco días durante una semana, y el tratamiento se repetirá a un intervalo deseado tal como dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

Más particularmente, un paciente puede recibir una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante periodos de una hora al día durante 5 días y repetir el tratamiento cada tres semanas.

En otra pauta posológica particular, un paciente recibe una infusión a lo largo de 30 minutos a 1 hora, seguida de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo, 1 a 5 horas, p. ej., 3 horas.

En una pauta posológica particular adicional, un paciente recibe una infusión continua durante un periodo de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

En última instancia, sin embargo, la cantidad de compuesto administrado y el tipo de composición usada serán acordes a la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se está tratando y será según el criterio del facultativo.

Se ha descubierto que los antagonistas de las IAP se pueden usar como un agente único o en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un antagonista que induce la apoptosis con otro agente que actúa mediante un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Se pueden realizar experimentos de combinación, por ejemplo, como se describe en Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regulat* 1984;22: 27-55.

Los compuestos como se definen en esta solicitud se pueden administrar como un único agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con uno o más compuestos (o terapias) diferentes para el tratamiento de una enfermedad particular, por ejemplo, una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se definió anteriormente en esta solicitud. Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más medicamentos diferentes, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos o adyuvantes (agentes auxiliares en la terapia) en la terapia contra el cáncer. Los

ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar junto con (simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo) los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

- 5 • inhibidores de la topoisomerasa I;
- antimetabolitos;
- agentes dirigidos a la tubulina;
- inhibidores de los ligandos de ADN y la topoisomerasa II;
- agentes alquilantes
- 10 • anticuerpos monoclonales;
- antihormonas;
- inhibidores de la transducción de señales;
- inhibidores de proteasomas;
- ADN metiltransferasas;
- citocinas y retinoides;
- 15 • terapias dirigidas a la cromatina;
- radioterapia; y
- otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Los ejemplos particulares de agentes anticancerígenos o adyuvantes (o sales de los mismos), incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los agentes seleccionados de entre los grupos (i)-(xlvi), y opcionalmente el grupo (xlvii), que se indican a continuación:

- 25 (i) compuestos de platino, por ejemplo, cisplatino (opcionalmente combinado con amifostina), carboplatino u oxaliplatino;
- (ii) compuestos de taxanos, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteínas (Abraxane™), docetaxel, cabazitaxel o larotaxel;
- (iii) inhibidores de la topoisomerasa I, por ejemplo, compuestos de camptotecina, por ejemplo, camptotecina, irinotecán (CPT11), SN-38 o topotecán;
- 30 (iv) inhibidores de la topoisomerasa II, por ejemplo, epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido o tenipósido;
- (v) alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vincristina liposomal (Onco-TCS), vinorelbina, vindesina, vinflunina o vincesir;
- (vi) derivados de nucleósidos, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU, opcionalmente en combinación con leucovorina), gemcitabina, capecitabina, tegafur, UFT, S1, cladribina, citarabina (Ara-C, arabinósido de citosina), fludarabina, clotarabina o nelarabina;
- 35 (vii) antimetabolitos, por ejemplo, clotarabina, aminopterina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina, tiopurina, 6-mercaptopurina o hidroxiaurea (hidroxicarbamida);
- (viii) agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina (BCNU), bendamustina, tiotepa, melfalán, treosulfano, lomustina (CCNU), altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, fotemustina, ifosfamida (opcionalmente en combinación con mesna), pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo, mecloretamina, metilciclohexilcloroetilnitrosourea o nimustina (ACNU);
- 40 (ix) antraciclinas, antracenodionas y fármacos relacionados, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina (opcionalmente en combinación con dexrazoxano), formulaciones liposomales de doxorubicina (p. ej., CAELYX™, Myocet™, Doxil™), idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, amsacrina o valrubicina;
- (x) epotilonas, por ejemplo, ixabepilona, patupilona, BMS-310705, KOS-862 y ZK-EPO, epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona B (también conocida como epotilona D o KOS-862), azaepotilona B (también conocida como BMS-247550), aulimalida, isolaulimalida o lueterobina;
- 50 (xi) inhibidores de la ADN metiltransferasa, por ejemplo, temozolomida, azacitidina o decitabina;
- (xii) antifolatos, por ejemplo, metotrexato, pemetrexed disódico o raltitrexed;
- (xiii) antibióticos citotóxicos, por ejemplo, antinomina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, o mitramicina;
- (xiv) agentes ligantes de tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- 55 (xv) inhibidores de la transducción de señales tales como inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), inhibidores del VEGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial vascular), inhibidores del PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), MTKI (inhibidores cinasas multidiana), inhibidores de Raf, inhibidores de mTOR, por ejemplo, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovatinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalanib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirólimus, everólimus (RAD 001) o vemurafenib (PLX4032/RG7204);
- 60 (xvi) inhibidores de la cinasa Aurora, por ejemplo, AT9283, barasertib (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), cenisertib (R-763), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237) o MP-470;
- (xvii) inhibidores de CDK, por ejemplo, AT7519, roscovitina, seliciclib, alvocidib (flavopiridol), dinaciclib (SCH-

- 727965), 7-hidroxiestaurosporina (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (también conocida como SNS-032), PHA533533, PD332991, ZK-304709 o AZD-5438;
- (xviii) inhibidores de PKA/B e inhibidores de la vía de PKB (akt), por ejemplo, AT13148, AZ-5363, Semaphore, SF1126 e inhibidores de mTOR tales como análogos de la rapamicina, AP23841 y AP23573, inhibidores de la calmodulina (inhibidores de la translocación del factor forkhead), API-2/TCN (tricitribina), RX-0201, clorhidrato de enzastaurina (LY317615), NL-71-101, SR-13668, PX-316 o KRX-0401 (perifosina/NSC 639966);
- (xix) inhibidores de Hsp90, por ejemplo, AT13387, herbimicina, geldanamicina (GA), 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), p. ej., NSC-330507, Kos-953 y CNF-1010, clorhidrato de 17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-DMAG), p. ej., NSC-707545 y Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021, una purina oral), ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112) o IPI-504;
- (xx) anticuerpos monoclonales (no conjugados o conjugados a radioisótopos, toxinas u otros agentes), derivados de anticuerpos y agentes relacionados, tales como anticuerpos anti-CD, anti-VEGFR, anti-HER2 o anti-EGFR, por ejemplo, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetán (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamicina (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (anticuerpo contra HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ertumaxomab (HER2 y CD3), cetuximab (EGFR), panitumumab (EGFR), necitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), bevacizumab (VEGF), ipilimumab (CTLA4), catumaxumab (EpCAM y CD3), abagovomab (CA125), farletuzumab (receptor de folatos), elotuzumab (CS1), denosumab (ligando de RANK), figitumumab (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (receptor de TRAIL), MetMab (Met), mitumomab (gangliósido GD3), naptumomab estafenatox (5T4) o siltuximab (IL6);
- (xxi) antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- (xxii) inhibidores de la aromataza y fármacos relacionados, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona, aminoglucetimidina, mitotano o vorozol;
- (xxiii) antiandrógenos (es decir, agonistas del receptor de andrógenos) y agentes relacionados, por ejemplo, bicalutamida, nilutamida, flutamida, ciproterona o ketoconazol;
- (xxiv) hormonas y análogos de las mismas, tales como medroxiprogesterona, dietilestilbestrol (también conocido como dietilestilboestrol) u octreotida;
- (xxv) esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), fluoximestrona o gospol;
- (xxvi) inhibidor esteroideo de la citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo, abiraterona;
- (xxvii) agonistas o antagonistas de la gonadoliberina (GnRA), por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolide, triptorelina, buserelina o deslorelina;
- (xxviii) glucocorticoides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, dexametasona;
- (xxix) agentes de diferenciación, tales como retinoides, rexinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo, acutane, alitretinoína, bexaroteno o tretinoína;
- (xxx) inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- (xxxi) terapias dirigidas a la cromatina tales como inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), dacinostat (NVP-LAQ824), R306465/JNJ-16241199, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat, clamidocina, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101 o apicidina;
- (xxxii) inhibidores de proteasomas, por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, CEP-18770, mLN-9708 u ONX-0912;
- (xxxiii) fármacos fotodinámicos, por ejemplo, porfímero sódico o temoporfina;
- (xxxiv) agentes anticancerígenos derivados de organismos marinos tales como trabectedina;
- (xxxv) fármacos radiomarcados para radioinmunoterapia, por ejemplo, con un isótopo emisor de partículas beta (p. ej., yodo-131, itrio-90) o un isótopo emisor de partículas alfa (p. ej., bismuto-213 o actinio-225), por ejemplo, ibritumomab o tositumomab/yodo;
- (xxxvi) inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- (xxxvii) inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- (xxxviii) interferones recombinantes (tales como interferón- γ e interferón α) e interleucinas (por ejemplo, interleucina 2), por ejemplo, aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b o peginterferón alfa 2b;
- (xxxix) moduladores selectivos de la respuesta inmunitaria, por ejemplo, talidomida o lenalidomida;
- (xl) vacunas terapéuticas tales como sipuleucel-T (Provenge) u OncoVex;
- (xli) agentes activadores de las citocinas, que incluyen picibanil, romurtida, sizofirán, Virulizin o timosina;
- (xlii) trióxido de arsénico;
- (xliiii) inhibidores de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR), por ejemplo, atrasentán;
- (xliv) enzimas tales como L-asparaginasa, pegaspargasa, rasburicasa o pegademasa;
- (xlv) inhibidores de la reparación del ADN, tales como inhibidores de PARP, por ejemplo, olaparib, velaparib, iniparib, INO-1001, AG-014699 u ONO-2231;

(xlvii) agonistas del receptor de muerte (p. ej., receptor del ligando inductor de la apoptosis (TRAIL) relacionado con el TNF), tales como mapatumumab (antes HGS-ETR1), conatumumab (antes AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermina, CS-1008, apomab o ligandos de TRAIL recombinantes tales como ligando de TRAIL/Apo2 humano recombinante;

5 (xlviii) agentes profilácticos (adjuntos); es decir, agentes que reducen o mitigan algunos de los efectos secundarios asociados a los agentes quimioterápicos, por ejemplo,

- agentes antieméticos,

10 - agentes que previenen o reducen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que surgen de la reducción de los niveles de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo, interleucina-11 (p. ej., oprelvekina), eritropoyetina (EPO) y análogos de los mismos (p. ej., darbepoetina alfa), análogos de los factores estimulantes de colonias, tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (p. ej., sargramostim) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y análogos de los mismos (p. ej., filgrastim, pegfilgrastim),

15 - agentes que inhiben la resorción ósea tales como denosumab o bisfosfonatos, p. ej., zoledronato, ácido zoledrónico, pamidronato e ibandronato,

- agentes que suprimen las respuestas inflamatorias, tales como dexametasona, prednisona y prednisolona,

20 - agentes usados para reducir los niveles sanguíneos de hormona del crecimiento y IGF-I (y otras hormonas) en pacientes con acromegalia u otros tumores productores de hormonas raras, tales como formas sintéticas de la hormona somatostatina, p. ej., acetato de octreotida,

- antídoto para fármacos que reducen los niveles de ácido fólico tales como leucovorina o ácido fólico,

- agentes para el dolor, p. ej., opiáceos tales como morfina, diamorfina y fentanilo,

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib,

25 - agentes para la mucositis, por ejemplo, palifermina,

- agentes para el tratamiento de los efectos secundarios, que incluyen anorexia, caquexia, edema o episodios tromboembólicos, tales como acetato de megestrol.

30 Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se puede administrar en pautas posológicas individuales variables y por diferentes vías. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más agentes pueden diferir: cada uno se puede administrar simultáneamente o en momentos diferentes. Un experto en la materia sabrá, gracias a sus conocimientos generales habituales, los regímenes de administración y las terapias combinadas que debe utilizar. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede usar en combinación con uno o más agentes diferentes que se administran según sus regímenes de combinación existentes. Los ejemplos de regímenes de
35 combinación convencionales se proporcionan a continuación.

El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una posología de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 75 a 250 mg/m^2 , particularmente, para paclitaxel en una posología de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel a aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

40 El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una posología de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 1 a 300 mg/m^2 , particularmente, para irinotecán en una posología de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán a aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

45 El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 50 a 250 mg/m^2 , particularmente, para etopósido en una posología de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido a aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

50 El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, particularmente, para vinblastina en una posología de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una posología de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para vinorelbina en una posología de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

55 El derivado de nucleósidos antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente, para 5-FU en una posología de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una posología de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en una posología de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

60 Los agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas o nitrosurea se administran ventajosamente en una posología de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 120 a 200

mg/m², particularmente, para ciclofosfamida en una posología de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para clorambucilo en una posología de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una posología de aproximadamente 150 a 200 mg/m² y para lomustina en una posología de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por ciclo de tratamiento.

5

El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de la superficie corporal, por ejemplo, 15 a 60 mg/m², particularmente, para doxorubicina en una posología de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para daunorubicina en una posología de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para idarubicina en una posología de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por ciclo de tratamiento.

10

El agente antiestrógenos se administra ventajosamente en una posología de aproximadamente 1 a 100 mg al día en función del agente particular y la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de 5 a 50 mg, preferiblemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 25 mg una vez al día.

20

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una posología de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de la superficie corporal, o como se sabe en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra ventajosamente en una posología de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de la superficie corporal, particularmente 2 a 4 mg/m² por ciclo de tratamiento.

25

Cuando el compuesto de la fórmula (I) se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos diferentes (preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno), los compuestos se pueden administrar simultánea o secuencialmente. En este último caso, los dos o más compuestos se administrarán en un periodo y en una cantidad y forma que es suficiente para garantizar que se consigue un efecto ventajoso o sinérgico. Cuando se administran secuencialmente, se pueden administrar a intervalos poco espaciados (por ejemplo, a lo largo de un período de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso con períodos de separación más largos cuando proceda), siendo la pauta posológica exacta acorde a las propiedades del uno o más agentes terapéuticos. Estas posologías se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, que se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

30

35

Se entenderá que el método preferido, el orden de administración y las cantidades y pautas posológicas respectivas para cada componente de la combinación dependerán del otro medicamento y el compuesto de la presente invención particulares que se están administrando, su vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el huésped particular que se está tratando. El método y orden de administración óptimos y las cantidades y pautas posológicas pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la materia usando métodos convencionales y habida cuenta de la información expuesta en esta solicitud.

40

La relación en peso del compuesto según la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos diferentes, cuando se administran como una combinación, puede ser determinada por el experto en la materia. Dicha relación y la posología y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto según la invención y el otro u otros agentes anticancerígenos particulares usados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el tiempo de administración y el estado físico general del paciente en particular, el modo de administración, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como saben bien los expertos en la materia. Asimismo, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar en función de la respuesta del sujeto tratado y/o en función de la evaluación del facultativo que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

55

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con tratamientos no quimioterápicos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica, cirugía y dietas controladas.

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de las células tumorales a la radioterapia y quimioterapia. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizadores" y/o "quimiosensibilizadores", o se pueden administrar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador". En una realización, el compuesto de la invención es para uso como

60

quimiosensibilizador.

El término “radiosensibilizador” se define como una molécula administrada a los pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante.

El término “quimiosensibilizador” se define como una molécula administrada a los pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades tratables con quimioterápicos.

10

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con la radiación rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por los rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

15

La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea la luz visible como radioactivador del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: derivados de la hematoporfirina, Photofrin, derivados de la benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

20

Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que favorecen la incorporación de los radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de los productos terapéuticos, los nutrientes y/o el oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

25

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos que favorecen la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de los productos terapéuticos, los nutrientes y/o el oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan sobre el tumor, u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamilo, resultan útiles en combinación con agentes antineoplásicos para generar quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterápicos aceptados y potenciar la eficacia de tales compuestos en trastornos malignos sensibles a los fármacos.

30

Para uso en terapia de combinación con otro agente quimioterápico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos diferentes se pueden formular, por ejemplo, juntos en una forma farmacéutica que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos, es decir, en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes. En una realización alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular independientemente y presentar juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

40

En una realización se proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I) con uno o más (p. ej., 1 o 2) agentes terapéuticos diferentes (p. ej., agentes anticancerígenos como se describieron anteriormente).

45

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más (p. ej., 1 o 2) agentes terapéuticos diferentes (p. ej., agentes anticancerígenos) para uso en terapia, tal como en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

50

En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos.

En otra realización, la invención se refiere al uso de una combinación según la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

55

En una realización adicional, la invención se refiere a un producto que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes anticancerígenos, como una preparación combinada para uso simultáneo, individual o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

60 **EJEMPLOS**

A continuación, se ilustrará la invención, aunque no de forma limitante, por referencia a las realizaciones específicas

descritas en los ejemplos siguientes. Los compuestos se nombran usando un paquete de nomenclatura automatizado tal como AutoNom (MDL) o como los nombra el proveedor de productos químicos.

Los procedimientos de síntesis siguientes se proporcionan para ilustrar los métodos usados; para una preparación o una etapa determinadas, el precursor usado no se obtiene necesariamente del lote individual sintetizado según la etapa en la descripción dada. En los ejemplos, se usan las abreviaturas siguientes.

	AcOH	ácido acético
	Boc	<i>terc-butiloxicarbonilo</i>
10	Boc-Abu-OH	ácido (S)-2-(Boc-amino)butírico
	BuLi	butillitio
	CDI	1,1-carbonildiimidazol
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DCM	diclorometano
15	DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N</i> -(1-metiletil)-2-propilamina
	DMC	carbonato de dimetilo
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
20	Et ₃ N	trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	dietil éter
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
25	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	HOAc	ácido acético
	HOAt	1-hidroxiazabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
30	CLAR	cromatografía líquida de alta resolución
	IPA	alcohol isopropílico
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeCN	acetonitrilo
35	MeOH	metanol
	min.	minutos
	EM	espectrometría de masas
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	NaOtBu	<i>terc</i> -butóxido de potasio
40	NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(<i>dibencilidenoacetona</i>)dipaladio (0)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (2)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
45	gasolina	fracción de éter de petróleo con intervalo de puntos de ebullición 40-60 °C
	PyBrop	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino fosfonio
	TA	temperatura ambiente
	SiO ₂	sílice
	TBABr	bromuro de tetrabutilamonio
50	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBTU	<i>tetrafluoroborato de N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio
	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
55	TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetrametiletilenodiamina

Datos de RMN: a menos que se indique de otro modo, los espectros de RMN ¹H se registraron a 25 °C en un espectrómetro Avance I de Bruker que trabaja a 400 MHz. Los datos se procesaron y analizaron usando el software Topspin 2.1. Para los datos de RMN en los que el número de protones asignado es inferior al número teórico de protones en la molécula, se supone que la una o más señales aparentemente ausentes están ocultas por los picos del disolvente y/o el agua. Además, cuando los espectros se obtuvieron en disolventes de RMN próticos, se produce intercambio de protones de NH y/u OH con el disolvente y, por tanto, generalmente no se observan tales señales.

Datos de IR: los espectros de IR se registraron usando un espectrómetro IR Alfa P de Bruker.

Sistemas de CL-EM analítica y preparativa

5

Sistema de CL-EM analítica y descripción del método

10 En los ejemplos siguientes, los compuestos se caracterizaron mediante espectroscopía de masas usando los sistemas y condiciones de trabajo expuestos a continuación. Cuando hay presentes átomos con isótopos diferentes y solo se presenta una masa, la masa presentada para el compuesto es la masa monoisotópica (es decir, ³⁵Cl; ⁷⁹Br, etc.).

Sistema de CL-EM de la plataforma Waters:

Sistema de CLAR: Waters 2795
 Detector de espectrometría de masas: Micromass Platform LC
 Detector PDA: Waters 2996 PDA

• Condiciones de EM de la plataforma:

Voltaje capilar: 3,6 kV (3,40 kV en ES negativo)
 Voltaje del cono: 30 V
 Temperatura de la fuente: 120 °C
 Intervalo de barrido: 125-800 amu
 Modo de ionización: Electro spray positivo o
 Electro spray negativo o
 Electro spray positivo y negativo

15

Sistema de CL-EM FractionLynx de Waters:

Sistema de CLAR: procesador de muestras automático 2767 - bomba de gradiente binario 2525
 Detector de espectrometría de Waters ZQ
 masas:
 Detector PDA: Waters 2996 PDA

• Condiciones de EM de FractionLynx:

Voltaje capilar: 3,5 kV (3,25 kV en ES negativo)
 Voltaje del cono: 40 V (25 V en ES negativo)
 Temperatura de la fuente: 120 °C
 Intervalo de barrido: 125-800 amu
 Modo de ionización: Electro spray positivo o
 Electro spray negativo o
 Electro spray positivo y negativo

20

Sistema de CL-EM Agilent 1200SL-6140 - RapID:

Sistema de CLAR: Agilent 1200 series SL
 Detector de espectrometría de masas: Agilent 6140 de cuadrupolo simple
 Segundo detector: Agilent 1200 MWD SL

• Condiciones de EM de Agilent:

Voltaje capilar: 4000 V en ES pos (3500 V en ES neg)
 Fragmentador/Ganancia: 100
 Ganancia: 1
 Flujo de gas de secado: 7,0 L/min
 Temperatura del gas: 345 °C
 Presión del nebulizador: 35 psig

Intervalo de barrido: 125-800 amu
 Modo de ionización: Conmutación de electroespray positivo-negativo

Sistema de CL-EM preparativa y descripción del método

- 5 La CL-EM es un método convencional y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos en esta solicitud. Los métodos de la cromatografía líquida (CL) y espectrometría de masas (EM) se pueden modificar para proporcionar una separación mejor de los materiales brutos y la detección mejorada de las muestras mediante EM. La optimización del método de CL en gradiente preparativa implicará diversas columnas, eluyentes y modificadores volátiles y gradientes. Los métodos para optimizar los métodos de CL-EM preparativa y a
- 10 continuación usarlos para purificar compuestos se conocen ampliamente en la técnica. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.
- 15 A continuación se describen varios sistemas para purificar compuestos mediante CL-EM preparativa, aunque un experto en la materia entenderá que se podrían usar sistemas y métodos alternativos a los descritos. A partir de la información proporcionada en esta solicitud, o empleando sistemas cromatográficos alternativos, un experto en la materia podría purificar los compuestos descritos en esta solicitud mediante CL-EM preparativa.

20

Sistema FractionLynx de Waters:

• Hardware:

- 25 Procesador de muestras automático con bucle de muestras dual/Colector de fracciones 2767
 Bomba preparativa 2525
 CFO (organizador fluídico de columna) para la selección de la columna
 RMA (administrador de reactivos de Waters) como bomba de reposición
 Espectrómetro de masas Waters ZQ
- 30 Detector de matriz de fotodiodos Waters 2996
 Espectrómetro de masas Waters ZQ

• Condiciones de funcionamiento del EM de Waters:

Voltaje capilar: 3,5 kV (3,2 kV en ES negativo)
 Voltaje del cono: 25 V
 Temperatura de la fuente: 120 °C
 Intervalo de barrido: 125-800 amu
 Modo de ionización: Electroespray positivo o
 Electroespray negativo

35

Sistema de CL-EM preparativa Agilent 1100:

• Hardware:

- 40 Procesador de muestras automático: serie 1100 "prepALS"
 Bomba: serie 1100 "PrepPump" para gradiente de flujo preparativo y serie 1100 "QuatPump" para bombear modificador en flujo prep.
 Detector UV: detector EM de longitud de onda múltiple "MWD" serie 1100 Detector EM: serie 1100 "LC-MSD VL"
- 45 Colector de fracciones: 2 x "Prep-FC"
 Bomba de reposición: "Waters RMA"
 Divisor activo Agilent

• Condiciones de funcionamiento del EM Agilent:

Voltaje capilar: 4000 V (3500 V en ES negativo)
 Fragmentador/Ganancia: 150/1

Flujo de gas de secado:	12,0 L/min
Temperatura del gas:	350 °C
Presión del nebulizador:	50 psig
Intervalo de barrido:	125-800 amu
Modo de ionización:	Electrospray positivo <u>o</u> Electrospray negativo

• Columnas:

se puede usar un abanico de columnas comercializadas, tanto aquirales como quirales, de tal manera que, junto con los cambios en la fase móvil, el modificador orgánico y el pH, permitan la máxima cobertura en términos de un intervalo de selectividad amplio. Todas las columnas se usaron según las condiciones de trabajo recomendadas por los fabricantes. Habitualmente se usaron columnas de tamaño de partícula 5 micras, si estaban disponibles. Por ejemplo, se dispuso de columnas de Waters (que incluyen, pero no se limitan a, XBridge™ Prep OBD™ C18 y Phenyl, Atlantis® Prep T3 OBD™ y Sunfire™ Prep OBD C18 5 µm 19 x 100 mm), Phenomenex (que incluyen, pero no se limitan a Sinergia MAX-RP y LUX™ Cellulose-2), Astec (columnas Chirobiotic™ que incluyen, pero no se limitan a V, V2 y T2) y Diacel® (que incluyen, pero no se limitan a Chiralpak® AD-H) para el cribado.

• Eluyentes:

el eluyente de la fase móvil se eligió en conjunción con las limitaciones de la fase estacionaria recomendadas por los fabricantes de las columnas con el fin de optimizar el rendimiento de separación de las columnas.

15 • Métodos:

Cromatografía preparativa aquiral

Los ejemplos de compuestos descritos se han sometido a purificación mediante CLAR, cuando así se indicaba, usando métodos desarrollados siguiendo las recomendaciones como se describen en Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Cromatografía preparativa quiral

25 Las separaciones preparativas usando fases estacionarias quirales (FEQ) son la técnica de aplicación natural a la resolución de mezclas enantioméricas. Igualmente, puede aplicarse a la separación de los diastereómeros y moléculas aquirales. En la técnica se conocen ampliamente los métodos para optimizar las separaciones quirales preparativas en FEQ y a continuación usarlas para purificar compuestos. Tales métodos se describen en Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

30

Preparación 1: éster metílico de ácido (*R*)-2-((*S*)-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxiopropionilamino)propionico

Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (375 mL) a una mezcla enfriada de clorhidrato de éster metílico de ácido (*R*)-2-aminopropiónico (100 g, 0,716 mol), EDC (165 g, 0,86 mol), carbobenciloxi-L-serina (171,4 g, 0,716 mol) y DCM (3,6 L). La mezcla resultante se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Después de retirar el disolvente al vacío a 40 °C, el residuo se diluyó con carbonato de sodio saturado (1 L), agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (2 L, 2 x 1 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 2 M (1 L), solución saturada de salmuera (1 L), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (172 g) como un sólido incoloro. RMN ¹H (Me-d₃-OD): 7,44-7,28 (6H, m), 5,13 (2H, s), 4,46 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,25 (1H, t), 3,82-3,68 (5H, m), 1,39 (3H, d).

40

Preparación 2: (3*S*,6*R*)-3-hidroxiometil-6-metilpiperazina-2,5-diona

A éster metílico de ácido (*R*)-2-((*S*)-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxiopropionilamino)propiónico (172 g, 0,53 mol) se añadió 10 % de Pd/C (8,6 g), MeOH (530 mL) y ciclohexeno (344 mL) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 h. Se añadió MeOH (500 mL) y el reflujo continuó durante 1 h. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando la torta con MeOH caliente (2 x 500 mL). Se concentraron los filtrados combinados. El sólido resultante se suspendió en 2-butanona (400 mL) y se añadió gradualmente gasolina (400 mL) durante 10 min. Después de agitar durante 30 min, los sólidos se filtraron, la torta se lavó con gasolina/2-butanona 2:1 (300 mL). La torta del filtro se secó al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (68,3 g) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.08 (1H, s), 7.90 (1H, s), 5.11 (1H, t), 3.92 (1H, q), 3.80-3.71 (1H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.58-3.47 (1H, m), 1.24 (3H, d).

50

Preparación 3: clorhidrato de ((2*R*,5*R*)-5-metilpiperazin-2-il)metanol

A (3*S*, 6*R*)-3-hidroxi-6-metilpiperazina-2,5-diona (34 g, 0,215 mol) se añadió una solución de borano en THF (1 M, 1,6 L, 1,6 moles) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La solución se enfrió en hielo, a continuación, se añadió gradualmente MeOH (425 mL), seguido de ácido clorhídrico 5 M (113 mL). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, la torta se lavó con THF (200 mL) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (39,3 g) como un sólido incoloro. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 9.79 (3H, s), 5.59 (1H, s), 3.76-3.40 (5H, m), 3.19-2.94 (2H, m), 1.28 (3H, d).

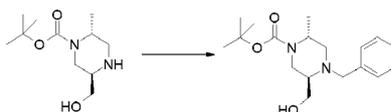
Preparación 4: éster *terc*-butílico de ácido (2*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-metilpiperazina-1-carboxílico

10

A clorhidrato de ((2*R*,5*R*)-5-metilpiperazin-2-il)metanol (20 g, 119 mmol) en MeOH (96 mL) a 0 °C (baño de hielo) se añadió trietilamina (48,7 mL, 357 mmol). Se añadió dicarbonato de *terc*-butilo (61 g, 280 mmol) en MeOH (145 mL) durante 30 min. La temperatura de reacción se mantuvo a < 10 °C durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se calentó a 50 °C durante 18 h. Se concentró la reacción y el residuo se disolvió en etanol (397 mL). Se añadió una solución de NaOH (23,8 g, 595 mmol) en agua (397 mL) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con HCl 1 M (300 mL) a pH 9 (usando un medidor de pH), a continuación, se extrajo con cloroformo (3 x 700 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en MeOH y se concentró, a continuación, se secó al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (21 g, 75 %) como un sólido incoloro. ¹H NMR (Me-*d*₃-OD): 4.20-4.07 (1H, m), 3.79 (1H, dd), 3.71-3.58 (2H, m), 3.54 (1H, dd), 3.24 (1H, dd), 3.18-3.01 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m), 2.55 (1H, dd), 1.48 (9H, s), 1.25 (3H, s).

Preparación 5: éster *terc*-butílico de ácido (2*R*,5*R*)-4-bencil-5-hidroxi-2-metilpiperazina-1-carboxílico

25



Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido (2*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-metilpiperazina-1-carboxílico (3,48 g, 15,1 mmol), benzaldehído (1,76 g, 16,6 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (3,84 g, 18,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (30 mL) se agitó a 20 °C durante 18 h, a continuación se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (150 mL) y DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y a continuación se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite. La cromatografía (SiO₂, 0-30 % de EtOAc en gasolina) proporcionó el compuesto del título (4,588 g, 74 %) como un sólido incoloro. EM: [M+H]⁺ = 321.

Preparación 6: éster *terc*-butílico de ácido (2*R*,5*R*)-4-bencil-5-clorometil-2-metilpiperazina-1-carboxílico

35

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (570 μL, 7,35 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico de ácido (2*R*,5*R*)-4-bencil-5-hidroxi-2-metilpiperazina-1-carboxílico (1,9 g, 6,12 mmol) que contenía TEA (2,6 mL, 18,4 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se repartió entre NH₄Cl acuoso y DCM. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (30 % de EtOAc en gasolina) proporcionó el compuesto del título (1,6 g) como un sólido blanco EM: [M+H]⁺ = 339.

Preparación 7: 2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamina

Se añadió *N*-yodosuccinimida (24,75 g, 110,0 mmol) a una solución de 2-cloropiridin-4-ilamina (12,85 g, 100,0 mmol) en acetonitrilo (400 mL) y la mezcla se agitó y mantuvo a reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (250 mL), tiosulfato de sodio saturado (100 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 250 mL), se separó y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite naranja que se sometió a cromatografía en columna sobre sílice. La elución en gradiente con 30-50 % de EtOAc en gasolina proporcionó un sólido naranja pálido que se enjuagó con 25 % de EtOAc en gasolina (80 mL). Los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron por aspiración para proporcionar el compuesto del título (7,32 g) como un sólido blanquecino. Las aguas madre se concentraron a sequedad *vacío* y los residuos se sometieron a cromatografía en columna sobre sílice. La elución con 30-50 % de EtOAc en gasolina proporcionó material puro adicional (1,90 g). Rendimiento combinado: (9,22 g, 36 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 8.20 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.50 (2H, br s). MS: [M+H]⁺ 255.

55

Preparación 8: (2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-(2-metilalil)amina

Se añadió *terc*-butóxido de potasio (4,56 g, 40,73 mmol) a una solución agitada de 2-cloro-5-yodopiridin-4-ilamina (8,62 g, 33,94 mmol) en THF anhidro (140 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 h. Se añadió

3-bromo-2-metilprop-1-eno (5,51 g, 40,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío y los residuos se repartieron entre DCM (100 mL) y agua (100 mL). Se separó la capa orgánica, el disolvente se retiró al vacío y los residuos se sometieron a cromatografía en columna sobre sílice. La elución en gradiente con 5-20 % EtOAc en gasolina proporcionó el compuesto del título (7,93 g, 76 %) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.24 (1H, s), 6.50 (1H, br t), 6.39 (1H, s), 4.84 (1H, d), 4.73 (1H, d), 3.83 (2H, d), 1.70 (3H, s). MS: [M+H]⁺ 309.

Preparación 9: 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

10 Se añadió acetato de paladio (II) (300 mg, 1,34 mmol), formiato de sodio (2,40 g, 30,53 mmol), cloruro de tetra-n-butilamonio (8,48 g, 30,53 mmol) y trietilamina (10,6 mL, 76,32 mmol) a una solución de (2-cloro-5-yodopiridin-4-il)-(2-metilalil)amina (7,85 g, 25,44 mmol) en tolueno (200 mL) y agua (10 mL) y la mezcla se agitó y mantuvo a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se filtró mientras estaba caliente y los sólidos se enjuagaron con tolueno (50 mL), agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). El disolvente orgánico se retiró al vacío, los residuos acuosos se diluyeron con agua (100 mL) y se extrajeron con EtOAc (2 × 200 mL). Se separó la capa orgánica, el disolvente se retiró al vacío y los residuos se sometieron a cromatografía en columna sobre sílice. La elución con 30-100 % EtOAc en gasolina proporcionó el compuesto del título (4,12 g, 89 %) como un sólido incoloro. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.72 (1H, s), 6.75 (1H, br s), 6.33 (1H, s), 3.32 (2H, d), 1.25 (6H, s). MS: [M+H]⁺ 183.

20 Preparación 10: éster *terc*-butílico de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxílico

A una solución de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1,3 g, 7,4 mmol) en THF (20 mL) se añadió dicarbonato de *terc*-butilo (4,1 g, 18,6 mmol) y dimetilpiridin-4-ilamina (2,22 g, 18,6 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. Se añadió agua (60 mL) y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, eluida con 0-40 % de gasolina-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (1,04 g). ¹H NMR (Me-d₃-OD): 8.04 (1H, s), 7.60 (1H, s), 3.81 (2H, s), 1.59 (9H, s), 1.40 (6H, s). MS: [M+H]⁺ = 283.

Procedimiento alternativo: se añadió *terc*-butóxido de potasio (600 mg, 5,36 mmol) a una solución agitada de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (800 mg, 4,38 mmol) en THF anhidro (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,07 g, 4,89 mmol) en THF anhidro (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente orgánico se retiró al vacío, los residuos acuosos se diluyeron con agua (100 mL) y se extrajeron con EtOAc (2 × 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 96 %), los datos de RMN fueron consistentes con los obtenidos previamente.

Preparación 11: 5-bromo-2-yodopiridin-3-ilamina



40 Se disolvió 3-amino-5-bromopiridina (13,8 g, 79,8 mmol) en ácido acético (440 mL) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se cargó *N*-yodosuccinimida (16,15 g, 71,8 mmol) a la reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción y el residuo se repartió entre EtOAc (200 mL) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL). Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (sílice; 1,4 kg empaquetada en 70 % de DCM:30 % de heptano, eluyendo con 70-100 % de DCM en heptano) proporcionó el compuesto del título (11,5 g). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.83 (1H, m), 7.04 (1H, m), 4.33 (2H, brs).

50 Preparación 12: (5-bromo-2-yodopiridin-3-il)-(2-metilalil)amina



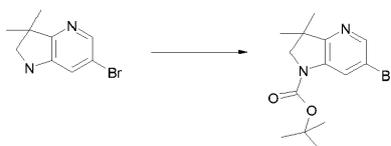
El compuesto del título se preparó siguiendo métodos similares a los descritos en la Preparación 8, a excepción de que se utilizó 5-bromo-2-yodopiridinil-3-amina, *terc*-butóxido de potasio (1,1 eq) y 3-bromo-2-metilprop-1-eno (1,1 eq). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 7.76 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.92 (2H, m), 4.61 (1H, s), 3.70 (2H, d), 1.69 (3H, s).

Preparación 13: 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



Una mezcla de (5-bromo-2-iodopiridin-3-il)-(2-metilalil)amina (10,2 g, 28,9 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (9,64 g, 34,7 mmol), formiato de sodio (2,36 g, 34,7 mmol), acetato de paladio (0,97 g, 4,3 mmol), trietilamina (8,76 g, 86,7 mmol), agua (12,1 mL) y dimetilsulfóxido (255 mL) se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió mediante la adición de hielo (100 g) y a continuación se diluyó con agua (200 mL) con agitación. La mezcla se repartió entre agua (1 L) y una mezcla de tolueno (600 mL) y EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 250 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite marrón. La cromatografía (SiO₂, elución en gradiente con 0-100 % de dietil éter en 40-60 de éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título (2,84 g) como un sólido amarillo. EM: [M+H]⁺ = 227, 229.

Preparación 14: éster *terc*-butílico de ácido 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolo[3,2-*b*]piridina-1-carboxílico

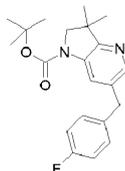


15

Se disolvió 6-bromo-2,3-dihidro-3,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,45 g, 10,8 mmol) en THF (44 mL) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *terc*-butóxido de potasio (1,2 g, 10,8 mmol) a la reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se cargó dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,73 mL, 11,9 mmol) a la reacción, que se agitó durante 1 h. Se añadió una carga adicional de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,25 mL, 1,0 mmol) a la reacción. Después de 45 minutos adicionales, se concentró la reacción. El residuo se repartió entre agua (50 mL) y DCM (50 mL). Se separaron las capas y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (sílice; 250 g empaquetada en heptano, eluyendo con 5 % de EtOAc:heptano) proporcionó el compuesto del título (2,3 g), EM: [M+H]⁺ = 327.

25

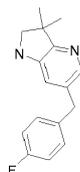
Preparación 15: éster *terc*-butílico de ácido 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolo[3,2-*b*]piridina-1-carboxílico



30

A una mezcla desgasificada de nitrógeno de éster *terc*-butílico de ácido 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolo[3,2-*b*]piridina-1-carboxílico (3,27 g, 10,0 mmol), bromuro de litio (2,58 g, 30,0 mmol), dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (0,136 g, 0,2 mmol), 1-metil-2-pirrolidinona (30 mL) y THF (30 mL) se añadió una solución de cloruro de 4-fluoro-bencilzinc en THF (0,5 M, 40 mL, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (150 mL) y 5 % de ácido cítrico acuoso (30 mL) y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (3 x 70 mL). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), salmuera (3 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite. La cromatografía (SiO₂, eluida con 0-30 % de gasolina-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (3,5 g, 99 %) como un aceite. EM: [M+H]⁺ = 357.

40 Preparación 16: 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina



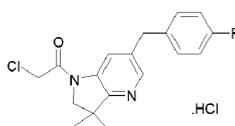
Una solución de éster *terc*-butílico de ácido 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolo[3,2-*b*]piridina-1-carboxílico (9,0 g, 25 mmol) en metanol (62,5 mL) se trató con ácido clorhídrico 5 M (62,5 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante

18 h y a continuación se calentó a 50 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre agua (200 mL) y EtOAc (3x). La fase acuosa se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (3,45 g). ¹H NMR (CDCl₃): 7.81 (1H, s), 7.16 (2H, dd), 6.99 (2H, t), 6.58 (1H, d), 3.84 (2H, s), 3.38 (2H, s), 1.36 (6H, s). EM: [M+H]⁺ = 257. Se obtuvo compuesto del título adicional (1,5 g) mediante extracción de ácido acuoso de los extractos orgánicos combinados y posterior basificación de los extractos acuosos combinados.

Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo métodos análogos a los descritos en las Preparaciones 15 y 16:

- 10 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina; EM: [M+H]⁺ = 257.
6-(2,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-b]piridina; EM: [M+H]⁺ = 275.
6-(2,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina; EM: [M+H]⁺ = 275.

Preparación 17: clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-b]piridin-1-il]etanona



A una suspensión agitada de 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-b]piridina (6,68 g, 26 mmol) en acetonitrilo (20 mL) a 20 °C, se añadió, de manera continua durante 0,2 h, una solución de cloruro de cloroacetilo (3,83 g, 2,7 mL, 33,9 mmol) en acetonitrilo (10 mL), manteniendo la mezcla de reacción a, o por debajo de, 20 °C usando un baño de hielo-metanol externo. Como resultado, se formó una solución clara, a medida que la temperatura interna alcanzó 0 °C, comenzó a cristalizar un sólido de la mezcla de reacción. La agitación a 20 °C se continuó durante 1 h, a continuación se añadieron lentamente tolueno (20 mL) y 40-60 de éter de petróleo (20 mL) y la agitación continuó durante 0,2 h. El sólido incoloro resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (8,0 g, 83 %). ¹H NMR (Me-d₃-OD): 8.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.39-7.29 (2H, m), 7.16-7.04 (2H, m), 4.45 (2H, s), 4.19 (4H, s), 1.58 (6H, s). MS: [M+H]⁺ = 333.

Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 17:

- 30 17A: clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-c]piridin-1-il]etanona; EM: [M+H]⁺ = 333.
17B: clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(2,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-c]piridin-1-il]etanona; EM: [M+H]⁺ = 351.
35 17C: clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(2,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-b]piridin-1-il]etanona; EM: [M+H]⁺ = 351.
17D: 2-cloro-1-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-c]piridin-1-il]etanona; EM: [M+H]⁺ = 317.

Preparación 18: éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-4-(2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-hidroxi-2-metilpiperazina-1-carboxílico

Se añadió yoduro de potasio finamente triturado (7,5 g, 45,26 mmol) a una mezcla de éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-5-hidroxi-2-metilpiperazina-1-carboxílico (5,7 g, 24,89 mmol), clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-b]piridin-1-il]-etanona (8,35 g, 22,63 mmol), carbonato de potasio (12,5 g, 90,51 mmol) y acetonitrilo (100 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (300 mL) y EtOAc (300 mL) y la fase orgánica se secó y evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (12,14 g). EM: [M+H]⁺ = 527.

Preparación 19: éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-5-clorometil-4-(2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxílico

Se añadió cloruro de metilsulfonilo (0,76 mL, 10 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-4-(2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirroló[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-hidroxi-2-metilpiperazina-1-carboxílico (4,33 g, 8,23 mmol) y trietilamina (3,6 mL, 24,7 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C. Se permitió que la solución se calentara a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se repartió entre cloruro de amonio acuoso (100 mL) y DCM (100 mL) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y evaporó al vacío. La cromatografía (SiO₂, eluida con un gradiente de 0-70 % de gasolina-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (3,44 g, 77 %). EM: [M+H]⁺ = 545.

Preparación 20: éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(2-cianoimidazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico

5 Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-5-clorometil-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico (0,10 g, 0,18 mmol), 2-cianoimidazol (0,025 g, 0,27 mmol), carbonato de potasio (0,10 g, 0,72 mmol) y yoduro de potasio (0,09 g, 0,54 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a 90 °C durante 18 h, se enfrió y a continuación se repartió entre agua (30 mL) y DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron para proporcionar un aceite. La cromatografía (SiO₂,
10 gradiente de 0-100 % de EtOAc en gasolina) proporcionó el compuesto del título (0,102 g) como un aceite. EM: [M+H]⁺ = 602.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon siguiendo un método análogo al descrito en la Preparación 20:

- 15 Éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-5-(3,5-dimetilpirazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 605.
Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(2-metilimidazol-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 591.
- 20 2-[(2R,5R)-2-(4,5-dimetilimidazol-1-ilmetil)-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-etanona; EM: [M+H]⁺ = 605.
2-[(2R,5R)-2-(2-etilimidazol-1-ilmetil)-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-etanona; EM: [M+H]⁺ = 605.
- 25 Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(2-trifluorometilimidazol-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 645.
Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-5-imidazol-1-ilmetil-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 577.
- Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(2,4-dimetilimidazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 605.
- 30 Éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-5-(2-cloroimidazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 611.
Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(5-metil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 618.
- 35 Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(4-cloro-2-metilimidazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 625.
Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(4-ciano-2-metilimidazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 616.
- Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(4-metilimidazol-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico y éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(5-metilimidazol-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 591.
- 40 Éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(5-metil-1,2,3)triazol-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 592; y éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(4-metil-1,2,3)triazol-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 592; mezcla de regioisómeros separados mediante cromatografía por desorción súbita.
- 45 Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-[4-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilimidazol-1-ilmetil]-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico y éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-[5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-metilimidazol-1-ilmetil]-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 735.
- 50 Éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-5-(3,4-dimetilpirazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico y éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-5-(4,5-dimetilpirazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 605.
- 55 Éster terc-butílico de ácido (2R,5R)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metil-5-(5-metil-1,2,4)triazol-1-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; EM: [M+H]⁺ = 592.

Preparación 21: éster terc-butílico de ácido 6-butyl-3,3-dimetil-5-oxi-2,3-dihidropirrolol[3,2-c]piridina-1-carboxílico

60 Una mezcla desgasificada de éster terc-butílico de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-c]piridina-1-carboxílico (2,82 g, 10 mmol), bromuro de litio (2,58 g, 30 mmol), dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-

cloropiridil)paladio (II) (0,136 g, 0,2 mmol), bromuro de butilzinc (0,5 M en THF; 40 mL, 20 mmol), THF (30 mL) y NMP (30 mL) se agitó en nitrógeno a 20 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con éter. La fase acuosa se trata con 10 % de ácido cítrico acuoso (30 mL) y a continuación se volvió a extraer con éter (100 mL). Las capas de éter combinadas se trataron con gasolina (50 mL) y a continuación se lavaron con agua (3 x 80 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y evaporó para proporcionar un aceite amarillo pálido (2,90 g). Una mezcla de este material y ácido 3-cloroperbenzoico (3,0 g, 13,4 mmol) en DCM se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico adicional (1,0 g, 7,7 mmol) y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla se aplicó a continuación directamente a un cartucho de sílice preempaquetado. La cromatografía (SiO₂, elución en gradiente, 0-20 % de EtOAc en gasolina) proporcionó el compuesto del título (1,725 g). EM: [M+H]⁺ = 321.

10

Preparación 22: éster terc-butílico de ácido 6-(1-hidroxibutil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-c]piridina-1-carboxílico

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 6-butil-3,3-dimetil-5-oxi-2,3-dihidropirrol[3,2-c]piridina-1-carboxílico (1,72 g, 5,4 mmol) y anhídrido acético (10 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h y a continuación se vertió en hielo-agua (50 g). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se trató con NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los extractos combinados se secaron y evaporaron para proporcionar un aceite. Este material se trató con agua (2 mL), metanol (10 mL) e hidróxido de sodio (0,28 g) y la mezcla se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron para proporcionar un aceite. La cromatografía (SiO₂, gradiente de 0-50 % de éter en gasolina) proporcionó el compuesto del título (1,44 g). EM: [M+H]⁺ = 321.

Preparación 23: éster terc-butílico de ácido 6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-c]piridina-1-carboxílico

25

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 6-(1-hidroxibutil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-c]piridina-1-carboxílico (1,44 g, 4,5 mmol) y óxido de manganeso (IV) (3,92, 45 mmol) en diclorometano (30 mL) se agitó a 20 °C durante 18 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar un sólido (1,19 g). Una solución de este material en DCM (4 mL) se añadió a una solución agitada de DAST (3,61 g, 22,5 mmol) en DCM (8 mL) a -78 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h y a continuación a 20 °C durante 40 h. La mezcla se vertió lentamente en hielo-agua (~80 g) y la mezcla de dos fases resultante se neutralizó con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y los extractos combinados se secaron y evaporaron para proporcionar un aceite. La cromatografía (SiO₂, gradiente de 0-40 % de éter en gasolina) proporcionó el compuesto del título (1,113 g). EM: [M+H]⁺ = 341.

35

Preparación 24: 6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina

Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido 6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-c]piridina-1-carboxílico (1,113 g, 3,3 mmol), metanol (20 mL) y HCl acuoso 5 M (20 mL) se agitó a 20 °C durante 72 h y a continuación se evaporó al vacío. El residuo de la evaporación se convirtió en la base libre mediante reparto entre DCM e hidrogenocarbonato de sodio acuoso para proporcionar el compuesto del título (0,799 g) como un aceite. EM: [M+H]⁺ = 241.

Preparación 25: éster metílico de ácido (Z)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)acrílico

45

A éster trimetílico de (+/-)-Boc-alfa-fosfonoglicina (16,5 g, 55,5 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió DBU (7,64 mL, 51,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbaldehído (5,76 g, 46,4 mmol; ChemCollect) como una solución en diclorometano (100 mL) durante un período de 20 minutos. La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con KH₂PO₄ acuoso diluido (~400 mL), salmuera y a continuación se secó (Na₂SO₄). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyendo con 25-75 % de EtOAc-hexanos) para proporcionar un sólido cristalino blanco (10,8 g). De este material, 8,8 g se disolvieron en EtOAc y a continuación se lavó con Na₂CO₃ acuoso diluido, salmuera y se secó (MgSO₄). La solución se evaporó, se redisolvió en MeOH (120 mL) y se trató con 10 % de Pd/C (1,7 g). La mezcla se agitó durante la noche, se filtró y se evaporó. El sólido resultante se recrystalizó (20 % de EtOAc/heptano) para proporcionar el primer lote del compuesto del título como un sólido cristalino fino (4,78 g). EM: m/z = 296 (M+H)⁺. La evaporación del filtrado y posterior recrystalización (iPr₂O) proporcionó una segunda cosecha del compuesto del título (2,5 g).

Preparación 26: éster metílico de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propiónico

60

Se disolvió éster metílico de ácido (Z)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)acrílico (Preparación 25) (7,28 g, 24,7 mmol) y trifluorometanosulfonato de 1,2-bis[(2S,5S)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio

(l) [(S,S)-Et-DUPHOS-Rh] (1,4 g) en MeOH (100 mL) y se agitó durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (60 psi). Se evaporó la solución y el residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyendo con 25-100 % de EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (6,96 g). EM: m/z = 298 (M+H)⁺.

5 Preparación 27: ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propiónico

Se disolvió éster metílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propiónico (Preparación 26) (6,81 g, 22,9 mmol) en una mezcla de MeOH (30 mL) y THF (100 mL) y a continuación se trató con LiOH acuoso 1 N (35 mL, 1,5 eq. mol.). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA y a continuación se concentró al vacío. La mezcla se repartió entre agua y Et₂O. La capa acuosa se acidificó a continuación mediante adición lenta de HCl acuoso 5 N y a continuación se extrajo con EtOAc (x3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro (5,64 g). EM: m/z = 284 (M+H)⁺.

15 Preparación 28: éster metílico de ácido (R)-2-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propionilamino]propiónico

Se disolvió ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propiónico (Preparación 27) (2,47 g, 8,73 mmol), HOBt (1,4 g, 1,2 eq. mol.) y clorhidrato de éster metílico de D-alanina (1,45 g, 1,2 eq. molares) en DMF (25 mL). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 mL, 1,2 eq. mol.), seguida de EDC (2,0 g, 1,2 eq. mol.) y se agitó la mezcla durante 2 horas a TA. La solución se concentró al vacío y a continuación se repartió entre diclorometano (120 mL) y agua (30 mL). La capa de diclorometano se lavó con Na₂CO₃ acuoso diluido, KH₂PO₄ acuoso diluido y se secó (MgSO₄). Se evaporó la solución y el residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyendo con 50-100 % de EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,27 g) como una goma incolora. EM: m/z = 369 (M+H)⁺.

25 Preparación 29: clorhidrato de éster metílico de ácido (R)-2-[(S)-2-amino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propionilamino]propiónico

Se disolvió éster metílico de ácido (R)-2-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propionilamino]propiónico (Preparación 28) (2,27 g, 6,17 mmol) en EtOAc (10 mL), se enfrió a ~0 °C y a continuación se trató con HCl (4 N en 1,4-dioxano; 22 mL). La mezcla se agitó a continuación a TA durante 90 min y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto del título (2,21 g) como un sólido incoloro. EM: m/z = 269 (M+H)⁺.

35 Preparación 30: (3R,6S)-3-metil-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)piperazina-2,5-diona

Se disolvió clorhidrato de éster metílico de ácido (R)-2-[(S)-2-amino-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)propionilamino]propiónico (Preparación 29) (1,72 g, 5,6 mmol) y trietilamina (2,3 mL, 3 eq. mol.) en MeOH (50 mL) y se calentó a reflujo durante la noche. A continuación, se permitió que la mezcla enfriara, tras lo cual precipitó producto. El primer lote del compuesto del título (315 mg) se recogió mediante filtración. EM: m/z = 237 (M+H)⁺.

El filtrado se concentró a una suspensión, a la que se añadió metiletilcetona (8 mL) y hexanos (8 mL). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 minutos y a continuación se recogió mediante filtración para proporcionar el segundo lote del compuesto del título (871 mg) como un sólido incoloro (que contenía 1 eq. mol. de clorhidrato de trietilamina).

45 Preparación 31: clorhidrato de (2S,5R)-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-5-metilpiperazina

Se disolvió (3R,6S)-3-metil-6-(5-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)piperazina-2,5-diona (Preparación 30) (460 mg, 1,95 mmol) en borano (1 N en THF; 14 mL, 7 eq. mol.) y se calentó a 75 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla y a continuación se añadió MeOH (4 mL) cuidadosamente. A continuación, se añadió HCl acuoso 5 N (1 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y concentró a ~3 mL de suspensión. El sólido (principalmente ácido bórico) se recogió mediante filtración. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (580 mg) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 6.68 (1H, s), 4.28-4.13 (1H, m), 4.08 (3H, s), 3.96-3.84 (1H, m), 3.84-3.66 (2H, m), 3.59 (1H, dd), 3.51-3.38 (3H, m), 2.45 (3H, s), 1.48 (3H, d).

55 Preparación 32: éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2-metilpiperazina-1-carboxílico

Se disolvió clorhidrato de (2S,5R)-2-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-5-metilpiperazina (Preparación 32) (580 mg) y trietilamina (2 mL) en MeOH/H₂O (15 mL; 1:1) y a continuación se enfrió a ~0 °C. Se añadió Boc₂O (348 mg como una solución en THF) y a continuación se agitó la mezcla a TA durante la noche. La mezcla se concentró y repartió entre diclorometano y Na₂CO₃ acuoso diluido. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo mediante cromatografía en SiO₂ (eluyendo con 0-20 % de MeOH-diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (200

mg) como una goma incolora. EM: $m/z = 309 (M+H)^+$.

Preparación 33: éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-(2-[6-(2,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2-metilpiperazina-1-carboxílico

5 Se agitaron juntos éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2-metilpiperazina-1-carboxílico (195 mg, 0,63 mmol), clorhidrato de 2-cloro-1-[6-(2,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etanona (243 mg, 1,1 eq. mol.), KI (210 mg, 2 eq. mol.) y K_2CO_3 (350 mg, 4 eq. mol.) en MeCN (5 mL) a TA durante la noche. La mezcla se repartió entre diclorometano y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en SiO_2 (eluyendo con 0-10 % de MeOH-EtOAc) proporcionó el compuesto del título (330 mg) como una goma incolora. EM: $[M+H]^+ = 623$.

Los compuestos siguientes se prepararon usando un método análogo a la Preparación 33:

15 Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-(2-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2-metilpiperazina-1-carboxílico; $[M+H]^+ = 589$.

Éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-4-(2-[6-(2,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrolol[3,2-c]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2-metilpiperazina-1-carboxílico; $[M+H]^+ = 623$.

20

Preparación 34: 2-metil-4-cianoimidazol

Se combinó 2-metil-4-carbaldehído imidazol (0,8 g, 7,27 mmol), cloruro de tritilo (3,04 g, 10,91 mmol) y Et_3N (2,02 mL, 14,55 mmol) en DCM (7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. El disolvente se evaporó para proporcionar un polvo blanco. La recristalización de tolueno proporcionó 1-tritil-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (750 mg) como un polvo blanco. Este material se disolvió en piridina (10 mL) y se añadió $NH_2OH \cdot HCl$ (0,22 g, 3,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió Ac_2O (8 mL) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua (50 mL), se extrajo la mezcla con DCM (2 x 20 mL) y los extractos se secaron y evaporaron. El residuo se trituró con EtOAc/gasolina (1:4) y el producto se recogió mediante filtración (350 mg). El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de 0-50 % de EtOAc/gasolina) para proporcionar producto adicional como un polvo blanco (250 mg). El 1-tritil-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo resultante (600 mg) se disolvió en MeOH/ $AcOH$ (1:1, 20 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua (30 mL) seguida de HCl 2 M hasta que se alcanzó pH 2. La mezcla se lavó con EtOAc (2 x 20 mL) y a continuación la capa acuosa se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La fase de DCM se secó y evaporó para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. RMN 1H (400 MHz, Me- d_3 -OD): 7,71 (1H, s), 2,40 (3H, s).

Preparación 35: 4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-2-metil-1H-imidazol

Una mezcla de 4-hidroximetilimidazol (500 mg, 4,46 mmol), trietilamina (0,81 mL, 5,80 mmol) y TBDMS-Cl (739 mg, 4,90 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) y se agitó a ta durante una noche. Después de este tiempo, se añadió agua (25 mL) y EtOAc (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica recogida se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (972 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite naranja, usado como producto bruto en la etapa siguiente. EM: $[M+H]^+ = 227$.

45 **Preparación 36: 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropionitrilo**

Una solución bis(trimetilsilil)amida de sodio (610 mL, 40 % en tetrahidrofurano, 1,326 moles) se añadió a una solución enfriada de 5-cloro-2,3-difluoropiridina (198,2 g, 1,326 moles) e isobutironitrilo (238 mL, 2,65 moles) en tolueno (2 L). La mezcla se agitó en nitrógeno a TA durante la noche antes de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (1 L). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 L). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y concentraron al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (259,8 g, 95 %) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.57 (1H, dd), 8.24 (1H, dd), 1.74 (6H, bd).

Preparación 37: 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropilamina

55 Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 1,37 L, 1,365 moles) a una solución enfriada de 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (135,6 g, 0,683 moles) en tetrahidrofurano (670 mL). La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche antes de enfriarla en hielo. La mezcla se enfrió rápidamente mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M (335 mL). La mezcla resultante se basificó con 40 % de hidróxido de potasio acuoso (460 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 670 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (670 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (102,9 g, 74 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.44 (1H, t),

7.95 (1H, dd), 2.85 (2H, d), 1.29 (6H, d).

Preparación 38: 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridina

- 5 Una mezcla de 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropilamina (33 g, 0,163 moles), carbonato de potasio (122 g) y NMP (100 mL) se calentó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (330 mL) y se extrajo con tolueno (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (160 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío a 40 °C para proporcionar material bruto (24,8 g). La cromatografía en sílice eluyendo con 5-30 % de acetato de etilo/gasolina proporcionó el compuesto del título (21 g, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):
- 10 7.61 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.06 (1H, bs), 3.31 (2H, s), 1.21 (6H, s).

Preparación 39: éster terc-butílico de ácido 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-b]piridina-1-carboxílico

- Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,7 g, 17,1 mmol) a una mezcla de 6-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridina (2,6 g, 14,2 mmol), tetrahidrofurano (26 mL) e hidróxido de sodio 2 M (11,4 mL, 22,8 mmol) con
- 15 agitación durante el fin de semana. La mezcla bifásica se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío a 40 °C para proporcionar material bruto (6,02 g). La cromatografía sobre sílice eluyendo con 5-30 % de acetato de etilo/gasolina proporcionó el compuesto del título (2,23 g, 55 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.11 (1H, d), 7.85 (1H, bs), 3.77
- 20 (2H, s), 1.52 (9H, s), 1.28 (6H, s).

Preparación 40: éster terc-butílico de ácido 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-b]piridina-1-carboxílico (procedimiento alternativo)

- 25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-2,3-difluoropiridina siguiendo métodos análogos a los de las Preparaciones 36-40, inclusive; los datos analíticos fueron consistentes con los obtenidos previamente.

Preparación de compuestos de fórmula (I)

- 30 Los compuestos de fórmula (I) se preparan usando métodos de desprotección análogos a los descritos a continuación:

Método 1

- Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(4-cloro-2-metilimidazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico (0,11 mmol), acetato de etilo
- 35 (3 mL) y HCl-dioxano (4 M; 5 mL) se agitó a 20 °C durante 18 h y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(4-cloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il}etan-1-ona (Ejemplo 11).

40 **Método 2**

- Se disolvió éster terc-butílico de ácido (2R,5S)-5-(2-cianoimidazol-1-ilmetil)-4-{2-[6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidropirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil}-2-metilpiperazina-1-carboxílico (0,10 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de TFA y DCM (1:1; 5 mL), se agitó durante 2 h, a continuación se evaporó al vacío y se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso.
- 45 La capa orgánica se secó y evaporó para proporcionar un aceite. Este material se disolvió en EtOAc y se trató con 1 equivalente molar de ácido L-láctico. A continuación se evaporó la mezcla para proporcionar L-lactato de 1-[[[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1H-imidazol-2-carbonitrilo (Ejemplo 10; 0,11 g) como un sólido incoloro.

50 **EJEMPLOS 1 a 22, 30 a 31 y 38**

- Siguiendo métodos similares y/o análogos a los descritos anteriormente, los compuestos expuestos en la Tabla que se presenta a continuación se prepararon a partir de los derivados protegidos con N-Boc correspondientes, con todas las variaciones significativas indicadas a continuación a excepción de que se indique de otro modo. Los precursores
- 55 para los derivados protegidos con N-Boc se identifican (mediante el número o nombre de la preparación) en la tabla que se presenta a continuación. Los compuestos del título o bien se aislaron directamente como la base libre o la sal apropiada sin purificación adicional, o bien se purificaron, por ejemplo, usando CLAR preparativa dirigida por espectrometría de masas, cristalización o trituración.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado protegido con Boc	Método desprotección	Datos de RMN	Datos de EM [M+H] ⁺
1		Diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metipiperazin-1-il]-1-[6-(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-iljetan-1-ona	19 + 3,5-dimetil-1H-pirazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.78 (1H, s), 8.43-8.32 (1H, m), 7.35 (2H, dd), 7.11 (2H, t), 6.29 (1H, s), 4.70 (1H, dd), 4.43 (1H, dd), 4.33-4.07 (5H, m), 4.07-3.86 (2H, m), 3.56-3.45 (1H, m), 3.32-3.22 (2H, m), 3.10-2.91 (2H, m), 2.43 (4H, d), 2.33 (3H, s), 1.62 (6H, d), 1.34 (3H, d).	505
2		Diclorhidrato de 1-[6-(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-5-metil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperazin-1-iljetan-1-ona	19 + 2-metil-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.83 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (2H, t), 4.70 (1H, d), 4.42-4.29 (1H, m), 4.22 (4H, s), 4.10-3.94 (3H, m), 3.43 (1H, d), 3.24 (2H, t), 3.08-2.92 (2H, m), 2.71 (3H, s), 1.62 (7H, d), 1.33 (3H, d).	491
3		Diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metipiperazin-1-il]-1-[6-(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-iljetan-1-ona	19 + 4,5-dimetil-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.97 (1H, s), 8.77-8.69 (1H, m), 8.32 (1H, s), 7.33 (2H, dd), 7.14-7.06 (2H, m), 4.64-4.54 (1H, m), 4.45-4.33 (1H, m), 4.18 (4H, s), 4.15-4.00 (2H, m), 4.00-3.87 (2H, m), 3.43 (1H, s), 3.29-3.18 (2H, m), 3.05-2.89 (2H, m), 2.29 (6H, s), 1.59 (6H, d), 1.32 (3H, d).	505
4		Diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(2-etil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metipiperazin-1-il]-1-[6-(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-iljetan-1-ona	19 + 2-etil-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.79 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.42-7.29 (2H, m), 7.18-7.05 (2H, m), 4.79-4.65 (1H, m), 4.37 (1H, dd), 4.21 (4H, s), 4.01-3.94 (2H, m), 3.47-3.38 (2H, m), 3.28-3.17 (2H, m), 3.17-3.04 (2H, m), 2.99 (2H, q), 1.61 (7H, d), 1.40 (3H, t), 1.33 (3H, d).	505

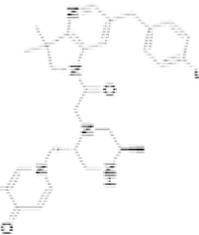
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado protegido con Boc	Método de desprotección	Datos de RMN	Datos de EM [M+H] ⁺
5		Diclorhidrato de 1-(6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(2-trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]etan-1-il]etan-1-ona	19 + 2-(trifluorometil)-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.73 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.41-7.28 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.14-7.04 (2H, m), 4.65 (1H, dd), 4.31 (1H, dd), 4.19 (2H, s), 4.14-4.06 (2H, m), 4.01-3.88 (3H, m), 3.46-3.36 (2H, m), 3.18 (1H, dd), 3.09-2.99 (2H, m), 2.91 (1H, t), 1.57 (6H, s), 1.30 (3H, d).	545
6		Diclorhidrato de 1-(6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-[(2R,5R)-2-(1H-imidazol-1-il)etil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona	19 + 1H-imidazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 9.15 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.68-7.60 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (2H, t), 4.77-4.61 (2H, m), 4.32-4.05 (5H, m), 3.98-3.79 (2H, m), 3.54-3.34 (3H, m), 3.30-3.12 (1H, m), 2.93 (1H, t), 2.80 (1H, t), 1.68-1.55 (6H, m), 1.31 (3H, d).	477
7		Diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-(6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona	19 + 2,4-dimetil-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1, purificación mediante CLAR, a y a continuación formación de sal de clorhidrato	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.80 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.40-7.29 (3H, m), 7.11 (2H, t), 4.62 (1H, dd), 4.26 (1H, dd), 4.21 (4H, s), 4.08-3.88 (3H, m), 3.64-3.47 (1H, m), 3.42 (1H, d), 3.29-3.13 (2H, m), 3.07-2.90 (2H, m), 2.69-2.60 (3H, m), 2.31 (3H, s), 1.61 (6H, d), 1.32 (3H, d).	505
8		Diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(2-cloro-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-(6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona	19 + 2-cloro-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.81 (1H, s), 8.38-8.31 (1H, m), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.34 (2H, dd), 7.11 (2H, t), 4.65 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 4.20 (4H, d), 4.15-3.89 (3H, m), 3.59-3.35 (2H, m), 3.30-3.11 (1H, m), 3.06-2.93 (2H, m), 1.61 (6H, d), 1.32 (3H, d).	511

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado protegido con Boc	Método desprotección	Datos de RMN	Datos de EM [M+H] ⁺
9		Diclorhidrato de 1-[[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil}-5-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	19 + 5-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.77 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.47-7.28 (3H, m), 7.11 (2H, t), 6.50 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.38-3.96 (7H, m), 3.90 (1H, s), 3.58 (1H, s), 3.45 (1H, d), 3.30-3.06 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.62 (6H, d), 1.35 (3H, d).	518
10		L-lactato de 1-[[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil}-1H-imidazol-2-carbonitrilo	Véase la Preparación 20	2	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.24 (1H, s), 8.14-8.02 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.25 (2H, t), 7.18 (1H, s), 7.04 (2H, t), 4.62 (1H, dd), 4.42-4.27 (1H, m), 4.18-3.83 (7H, m), 3.72 (2H, d), 3.22-3.06 (2H, m), 3.00-2.75 (2H, m), 1.41 (6H, d), 1.36 (5H, d), 1.24 (3H, d).	502
11		Diclorhidrato de 2-[[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-cloro-2-metil-1H-imidazol-1-il]metil)-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona	19 + 2-[[4-cloro-2-metil-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.84 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.35 (2H, t), 7.11 (2H, t), 4.65 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.23 (4H, s), 4.10-4.01 (1H, m), 3.95 (2H, d), 3.45 (1H, s), 3.21 (1H, d), 2.99 (2H, t), 2.68 (3H, s), 1.65-1.59 (6H, m), 1.33 (3H, d).	525
12		Diclorhidrato de 1-[[{(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil}-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo	19 + 2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo, véase la Preparación 20	2, a continuación, purificación mediante CLAR, seguida de formación de sal de clorhidrato	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.78 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.35 (2H, s), 7.11 (2H, t), 4.56-4.46 (1H, m), 4.19 (5H, s), 3.97 (2H, s), 3.41 (2H, d), 3.29-2.99 (3H, m), 2.93 (1H, d), 2.79 (1H, s), 2.52 (2H, s), 1.61 (6H, d), 1.32 (3H, d).	516

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado protegido con Boc	Método de desprotección	Datos de RMN	Datos de EM [M+H] ⁺
13		Diclorhidrato de 1-[6-[(4-(4-(2-(2-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2-yl)-2-(2R,5R)-5-methyl-2-[(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]piperazin-1-yl)jetan-1-ona)phenyl)ethyl]amino]propan-2-ol	19 + 4-metil-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1, separación de regioisómeros mediante CLAR [®] (elución más rápida) y a continuación formación de sal	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.98 (1H, d), 8.81 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.41-7.29 (2H, m), 7.18-7.05 (2H, m), 4.68-4.53 (2H, m), 4.31-4.08 (5H, m), 3.97-3.77 (2H, m), 3.39 (3H, d), 3.21 (1H, dd), 2.98-2.74 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.61 (6H, d), 1.31 (3H, d).	491
14		Diclorhidrato de 1-[6-[(4-(4-(2-(2-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2-yl)-2-(2R,5R)-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-1-yl)methyl]piperazin-1-yl)jetan-1-ona)phenyl)ethyl]amino]propan-2-ol	19 + 4-metil-1H-imidazol, véase la Preparación 20	1, separación de regioisómeros mediante CLAR [®] (elución más lenta) y a continuación formación de sal	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.11 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.47-7.28 (4H, m), 7.18-7.05 (2H, m), 4.69-4.56 (1H, m), 4.47 (1H, dd), 4.20 (5H, s), 3.54-3.39 (2H, m), 3.30-3.17 (2H, m), 3.06-2.87 (2H, m), 2.40 (3H, s), 1.60 (7H, d), 1.32 (3H, d).	491
15		Diclorhidrato de 1-[6-[(4-(4-(2-(2-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2-yl)-2-(2R,5R)-5-metil-2-[(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]piperazin-1-yl)jetan-1-ona)phenyl)ethyl]amino]propan-2-ol	19 + 4-metil-1H-1,2,3-triazol, véase la Preparación 20	1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.82 (1H, d), 8.37 (1H, s), 7.39 (3H, d), 7.11 (2H, s), 4.70 (2H, d), 4.25 (3H, s), 3.92 (2H, d), 3.39 (2H, s), 3.20 (3H, s), 2.21 (3H, d), 1.82-1.46 (9H, m), 1.46-1.25 (3H, m).	492
16		Diclorhidrato de 1-[6-[(4-(4-(2-(2-(2,3-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2-yl)-2-(2R,5R)-5-metil-2-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]piperazin-1-yl)jetan-1-ona)phenyl)ethyl]amino]propan-2-ol	19 + 4-metil-1H-1,2,3-triazol, véase la Preparación 20	1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.78 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.34 (2H, s), 7.10 (2H, s), 4.67 (2H, d), 4.31-4.15 (4H, m), 4.11-3.94 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.10 (2H, s), 2.29-2.12 (3H, m), 1.59 (9H, s), 1.34-1.16 (3H, m).	492

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado protegido con Boc	Método de desprotección	Datos de RMN	Datos de EM [M+H] ⁺
17		Diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-[[4-(hidroximetil)-2-metil-1H-imidazol-1-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona	19 + 35, véase la Preparación 20	1, separación de regioisómeros CLAR ^c (elución más rápida) y a continuación formación de sal	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.83 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.36 (2H, s), 7.18-7.10 (2H, m), 4.68 (2H, d), 4.36-4.24 (1H, m), 4.21 (4H, d), 4.16-4.06 (2H, m), 4.02 (2H, d), 3.83-3.64 (1H, m), 3.64-3.41 (2H, m), 3.15 (3H, s), 2.74 (3H, d), 1.61 (6H, s), 1.34 (4H, d).	521
18		Diclorhidrato de 1-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-[[5-(hidroximetil)-2-metil-1H-imidazol-1-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona	19 + 35, véase la Preparación 20	1, separación de regioisómeros CLAR ^c (elución más lenta) y a continuación formación de sal	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.80 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.35 (2H, s), 7.12 (2H, d), 4.60 (2H, d), 4.38-4.25 (1H, m), 4.20 (5H, s), 4.01 (4H, d), 3.43 (1H, s), 3.28-3.11 (2H, m), 3.11-2.92 (2H, m), 2.69 (3H, d), 1.61 (6H, s), 1.33 (4H, s).	521
19		Diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona	19 + 3,4-dimetil-1H-pirazol, véase la Preparación 20	1, separación de regioisómeros CLAR ^d (elución más lenta) y a continuación formación de sal	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.77 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.34 (2H, dd), 7.11 (2H, t), 4.49 (1H, dd), 4.34 (1H, dd), 4.20 (2H, s), 4.17-4.11 (2H, m), 4.11-3.86 (2H, m), 3.86-3.71 (1H, m), 3.49-3.36 (1H, m), 3.25-3.12 (2H, m), 3.09-2.83 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.59 (6H, d), 1.31 (4H, d).	505
20		Diclorhidrato de 2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona	19 + 3,4-dimetil-1H-pirazol, véase la Preparación 20	1, separación de regioisómeros CLAR ^d (elución más rápida) y a continuación formación de sal	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.73 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.41-7.29 (3H, m), 7.17-7.06 (2H, m), 4.61-4.45 (1H, m), 4.25-4.06 (5H, m), 4.06-3.87 (3H, m), 3.83-3.74 (1H, m), 3.74-3.65 (1H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 3.14-2.86 (3H, m), 2.23 (2H, s), 1.91 (2H, s), 1.59 (6H, d), 1.31 (4H, d).	505

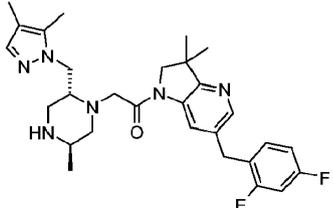
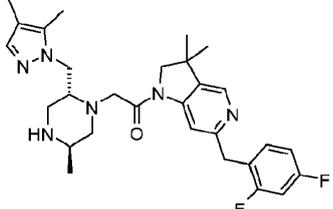
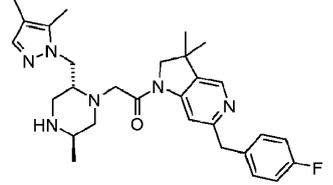
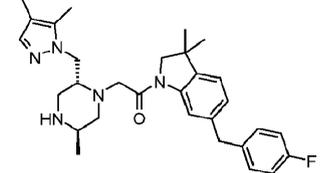
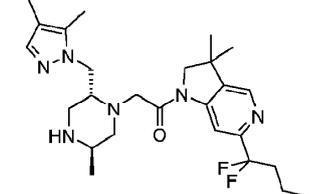
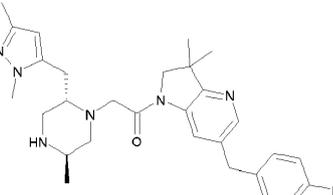
Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado protegido con Boc	Método desprotección	Datos de RMN	Datos de EM [M+H] ⁺
21		1-(6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(5-metil-1H,1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il]jetan-1-ona	19 + 3-metil-1H-1,2,4-triazol, véase la Preparación 20	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.82 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.35 (2H, s), 7.10 (2H, s), 4.25 (4H, s), 4.18-4.09 (1H, m), 4.09-3.97 (2H, m), 3.89 (2H, d), 3.42 (2H, s), 3.30-3.22 (2H, m), 3.07 (2H, s), 2.80 (1H, s), 2.53 (2H, s), 1.62 (6H, s), 1.33 (3H, s).	492
22		Diclorhidrato de 1-(6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il)-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]jetan-1-ona	Véase la Preparación 33	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.86 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.54-7.41 (1H, m), 7.09-6.96 (2H, m), 6.70 (1H, s), 4.34-4.06 (8H, m), 4.02 (3H, s), 3.76-3.56 (1H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 3.28-3.11 (3H, m), 2.43 (3H, s), 1.62 (6H, d), 1.37 (3H, d).	523
30		Diclorhidrato de 1-(6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-c]piridin-1-il)-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]jetan-1-ona	17D + 32, véase la Preparación 33	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.56 (1H, s), 8.22-8.14 (1H, m), 7.57-7.45 (1H, m), 7.14-7.02 (2H, m), 6.63 (1H, s), 4.39 (2H, s), 4.23-3.87 (8H, m), 3.49 (1H, d), 3.31-3.19 (2H, m), 3.18-2.97 (3H, m), 2.47-2.35 (3H, m), 1.52 (6H, d), 1.34 (3H, d).	523
31		Diclorhidrato de 1-(6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-c]piridin-1-il)-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]jetan-1-ona	17B + 32, véase la Preparación 33	1	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, s), 8.61-8.48 (1H, m), 6.65 (1H, s), 4.23 (2H, s), 4.16-4.06 (2H, m), 4.00 (4H, s), 3.58-3.37 (2H, m), 3.23-2.98 (3H, m), 2.50-2.24 (5H, m), 1.56 (8H, d), 1.36 (3H, d), 1.05 (3H, t).	489

Ejemplo	Estructura	Nombre	Síntesis de derivado protegido con Boc	Método de desprotección	Datos de RMN	Datos de EEM [M+H] ⁺
38		<p>Diclorhidrato de ((2R,5R)-1-(2-(6-(4-(4-fluorofenil)metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-piridolo[3,2-b]piridin-1-il)-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il)metil-3-metil-1,4-dihidropiridin-4-ona</p>	<p>19 + 3-metil-1,4-dihidropiridin-4-ona, véase la Preparación 20</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.84 (1H, s), 8.58 (2H, d), 8.36 (1H, s), 7.35 (2H, t), 7.25 (1H, d), 7.11 (2H, t), 4.67 (1H, dd), 4.33-4.13 (3H, m), 3.92 (2H, d), 3.68 (4H, s), 3.44 (1H, s), 3.22 (1H, dd), 2.93 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.70-1.53 (6H, m), 1.32 (3H, d).</p>	<p>8.84 8.36 7.35 4.67 5.18</p>

Ejemplos 23-37

Los compuestos siguientes se pueden preparar usando los métodos descritos en esta solicitud.

- 5 En particular, la Preparación 20 y la Preparación 33 se podrían usar con los productos intermedios apropiados. Los productos intermedios necesarios están comercializados o pueden sintetizarse usando los métodos análogos a los descritos en esta solicitud.

Ejemplo profético	Estructura del Compuesto	Nombre
23		1-[6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona
24		1-[6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona
25		2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]etan-1-ona
26		2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etan-1-ona
27		1-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona
28		2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona

Ejemplo profético	Estructura del Compuesto	Nombre
29		1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona
30		1-[6-(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona
31		1-[6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona
32		1-[3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona
33		2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[3-[(4-fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]etan-1-ona
34		1-[3-(1,1-difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona
35		1-[3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona

Ejemplo profético	Estructura del Compuesto	Nombre
36		1-[3-[(4-fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona
37		1-[3-(1,1-difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona

Ensayos biológicos

5 Expresión y purificación de dominios BIR3 de XIAP, cIAP-1 y cIAP-2

Los dominios BIR3 recombinantes de XIAP humana (residuos 252-350) fusionada a una cola de His, cIAP-1 humana (residuos 267-363) fusionada a una cola de GST y cIAP-2 humana (residuos 244-337) fusionada a una cola de His se sobreexpresaron a partir de células de *Escherichia coli* que se hicieron crecer en medio TB. La proteína se aisló a partir de lisados usando cromatografía de afinidad en Ni-NTA (XIAP/cIAP-2) o cromatografía de afinidad en glutatión sefarasa 4B (cIAP-1). Las colas de afinidad para XIAP y cIAP-1 se escindieron con trombina en HEPES 25 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, Zn(OAc)₂ 50 μM y Ca(OAc)₂ 1 mM, seguido de purificación de los dominios BIR3 mediante cromatografía de exclusión molecular. Se escindió la cola de His para la cIAP-2 y la proteína no se concentró por encima de 3 mg/ml debido a problemas de auto-oligomerización covalente inducida por la agregación. La proteína purificada se almacenó en Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 100 mM a -80 °C.

Ensayos de unión por desplazamiento competitivo de XIAP, cIAP-1 y cIAP-2 in vitro

Los péptidos de SMAC modificados y los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad para desplazar el trazador fluorescente de cualquiera de XIAP, cIAP-1 o cIAP-2. Los dominios BIR3 de la cIAP-1, cIAP-2 y XIAP se incubaron con los compuestos de ensayo o los péptidos a base de SMAC y sus sondas peptídicas respectivas (Peptide Protein Research) en tampón de ensayo (Hepes 50 mM pH 7,5, 0,025 % de Tween-20, 0,01 % de BSA, y DTT 1 mM). Los controles positivos consistieron en proteínas de BIR3 y trazador (sin inhibición) y los controles negativos contuvieron solo trazador (inhibición de 100 %). Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h (XIAP y cIAP-2) o 3 h (cIAP-1) antes de ser leídas en el lector BMG Pherastar en modo de polarización de la fluorescencia (FP 485 nm, 520 nm, 520 nm). Los valores de CI₅₀ se determinaron a partir de las gráficas de dosis-respuesta usando análisis de mínimos cuadrados no lineal.

Condiciones finales para los ensayos de XIAP, cIAP-1 y cIAP-2

30

Proteína	Conc. de proteína	Sonda peptídica	Conc. de péptido
XIAP	20 nM	AbuRPFK(5&6FAM)-amida	5 nM
cIAP-1	4 nM	AbuRPFK(5&6FAM)-amida	2 nM
cIAP-2	20 nM	AVPWK(5&6FAM)-amida	2 nM

Los compuestos de los Ejemplos 1-9, 13-16, 21, 22, 30, 31 y 38 presentan valores de CI₅₀ inferiores a 1 μM o proporcionan al menos 50 % de inhibición de la actividad a una concentración de 1 μM en el ensayo de XIAP y presentan valores de CI₅₀ inferiores a 0,1 μM o proporcionan al menos 50 % de inhibición de la actividad a una concentración de 0,1 μM en el ensayo de cIAP1. Los compuestos de la invención preferidos presentan valores de CI₅₀ inferiores a 0,01 μM contra la XIAP y/o cIAP1 y/o cIAP2. Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos

35

anteriores se presentan en la Tabla 1.

Actividad antiproliferativa

5 La inhibición del crecimiento celular se midió usando el ensayo de Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167). El método se basa en la capacidad de las células viables para reducir la resazurina a su producto fluorescente resorufina. Para cada ensayo de proliferación, las células se emplataron en placas de 96 pocillos y se permitió que se recuperaran durante 16 horas antes de la adición de los compuestos de inhibidor (en 0,1 % de DMSO v/v) durante 72 horas adicionales. Al final del periodo de incubación, se

10 añade 10 % (v/v) de Alamar Blue y se incuba durante 6 horas adicionales antes de la determinación del producto fluorescente a 535 nm ex/590 nm em. Las actividades antiproliferativas de los compuestos de la invención se pueden determinar midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento en 3 estirpes celulares del cáncer:

- EVSA-T (carcinoma de mama humano), n.º de cat. de la DSMZ ACC 433
- 15 • MDA-MB-231 (carcinoma de mama humano), n.º de cat. de la ECACC 92020424
- HCT116 (carcinoma de colon humano), n.º de cat. de la ECACC 91091005 (estirpe celular insensible usada como control para la citotoxicidad inespecífica)

Se encontró que muchos compuestos de la invención presentaban valores de CE_{50} inferiores a 0,01 μM en los ensayos de la estirpe celular EVSA-T (e inferiores a 0,1 μM contra la estirpe celular MDA-MB-231) y los compuestos preferidos presentaban valores de CE_{50} inferiores a 0,001 μM en los ensayos de células EVSA-T (e inferiores a 0,01 μM contra la estirpe celular MDA-MB-231) y $CE_{50} > 10 \mu\text{M}$ contra las células HCT116. En un ensayo que usa la estirpe celular EVSA-T, los Ejemplos 1 a 22, 30, 31 y 38 presentan una CE_{50} inferior a 1 μM . Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se presentan en la Tabla 1.

25

Protocolo de ensayo MSD de inmunoprecipitación (IP) de HEK293-XIAP-caspasa-9

Se emplataron células de HEK293-XIAP-caspasa-9 estables en placas de 96 pocillos [200 μl /pocillo a 1 $\times 10^6$ células/ml en medio completo cultivado (DMEM + 10 % de FBS + 0,5 mg/ml de genéctica (Invitrogen)) y se dejó que se recuperaran durante la noche a 37 °C. Los compuestos se añadieron a pocillos duplicados en 0,1 % de DMSO durante

30 2 h a 37 °C. Las células se lisaron en 50 μl de 1 x tampón de lisis MSD (1 % de Triton X-100 en Tris.Cl 20 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM que incluía inhibidores de proteasas) durante 20 min con oscilación a temperatura ambiente. La placa MSD de alta unión de estreptavidina (L15SB-2) se revistió con anticuerpo anti-FLAG M2 biotinilado (Sigma F9291) a 25 μl /pocillo con una dilución de 5 $\mu\text{g/ml}$ de anticuerpo en PBS durante 1 h, con agitación; seguida de bloqueo

35 durante 1 h con 150 μl de BSA/TBST a 3 %. Se añadió lisado celular (25 μl) a la placa MSD revestida con anti-FLAG de 96 pocillos y se colocó en un agitador durante 4 h a temperatura ambiente. Después de lavar 4 veces con 150 μl de TBST (Tris.Cl 20 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, 0,1 % de Tween-20), se añadió anti-caspasa-9 [n.º CST 9505] diluida a 5 $\mu\text{l/ml}$ en tampón de bloqueo MSD (3 % de BSA/TBST) durante la noche a 4 °C. Después de lavar las placas 4 veces con 150 μl de TBST, se añadió una cola de anti-conejo-sulfo (n.º de cat. MSD R32AB-1), diluida a 2 $\mu\text{g/ml}$ en

40 tampón de bloqueo MSD, durante 2 horas a TA. Las placas se lavaron 4 veces con 150 μl de TBST y se añadieron 150 μl /pocillo de 1 x tampón de lectura MSD (R92TC-2) antes de leer cada placa. Los valores de CE_{50} se determinaron a partir de las gráficas de dosis-respuesta usando análisis de mínimos cuadrados no lineal. Se encontró que muchos compuestos de la invención presentaban valores de CE_{50} inferiores a 1 μM y que los compuestos preferidos presentaban valores de CE_{50} inferiores a 0,1 μM .

45

Tabla 1

Example	Xiap CI50 o IP μM	clAP1 CI50 o IP μM	Prolif. De EVSA-T μM
1	0,091	98 %@0,012	0,0043
2	65 %@0,12	100 %@0,012	0,0016
3	34 %@0,04	99 %@0,012	0,0016
4	35 %@0,04	96 %@0,012	0,0026
5	0,11	96 %@0,012	0,0004
6	54 %@0,12	89 %@0,012	0,0055
7	41 %@0,04	100 %@0,012	0,0029
8	36 %@0,04	100 %@0,012	0,0026
9	35 %@0,04	92 %@0,012	0,01
10			0,0064

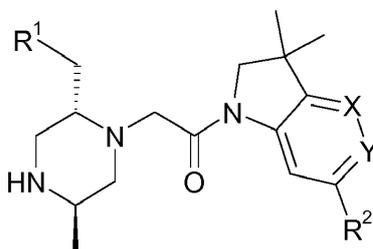
ES 2 794 009 T3

Example	Xiap CI50 o IP μ M	ciAP1 CI50 o IP μ M	Prolif. De EVSA-T μ M
11			0,0018
12			0,0013
13	38 %@0,04	97 %@0,012	0,0099
14	38 %@0,04	98 %@0,012	0,0059
15	0,22	85 %@0,012	0,0094
16	52 %@0,12	93 %@0,012	0,0085
17			0,027
18			0,028
19			0,008
20			0,0021
21	61 %@0,12	95 %@0,012	0,0038
22	47 % a 0,04	98 % a 0,012	0,00082
30	59 % a 0,04	81 % a 0,012	0,015
31	64 % a 0,04	100 % a 0,012	0,0013
38	48 % a 0,04	94 % a 0,012	0,064

Quando se obtuvo más de un punto de datos, la tabla anterior muestra un promedio (p. ej., la media geométrica) de estos puntos de datos (hasta 2 cifras significativas).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

(I)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de las mismos; donde

- 10 X es CH e Y es CR³, o uno de X o Y es CR³ y el otro es nitrógeno o X e Y son nitrógeno;
R¹ se selecciona de entre

- 15 (i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo,
(ii) pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo,
20 (iii) imidazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo,
(iv) piridinilo que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo, y
25 (v) triazolilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, =O y nitrilo, o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo;

- 30 R² se selecciona de entre: bencilo opcionalmente sustituido en el grupo fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor y nitrilo, y opcionalmente sustituido en el metileno por hidroxilo; y alquilo C₂₋₄ sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre flúor e hidroxilo; y
R³ se selecciona de entre hidrógeno y nitrilo.

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde:

35

- (i) X e Y son ambos nitrógeno; o X es nitrógeno e Y es CH; o X es CH e Y es nitrógeno; o
(ii) X es nitrógeno e Y es CH; o
(iii) X es CH e Y es nitrógeno.

- 40 3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R¹ se selecciona de entre:

- (i) pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo;
45 (ii) imidazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo;
(iii) piridinilo unido a C que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo; y
50 (iv) triazolilo unido a C sustituido con un sustituyente seleccionado de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo,

hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, =O y nitrilo, o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo; o

R¹ se selecciona de entre:

5

(i) pirazolilo unido a N que está sustituido en cualquiera de los átomos de carbono con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo.

10

(iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo; y

(iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, monofluorometilo, trifluorometilo, =O y nitrilo; o

15 R¹ se selecciona de entre:

(i) pirazolilo unido a N que está sustituido en dos de los átomos de carbono con un sustituyente de metilo;

(iii) imidazolilo unido a N que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre cloro, metilo, etilo, hidroximetilo, trifluorometilo y nitrilo; y

20

(iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre metilo y =O; o

R¹ se selecciona de entre:

(i) pirazolilo unido a N que está sustituido en dos de los átomos de carbono con un sustituyente de metilo;

25

(iii) imidazolilo unido a N que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre cloro, metilo, etilo, hidroximetilo, trifluorometilo y nitrilo; y

(iv) piridinilo unido a N que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados de entre metilo y =O.

4.

Un compuesto como se define en la reivindicación 3, donde R¹ es un pirazolilo unido a C que está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo.

35 5.

Un compuesto como se define en la reivindicación 4, donde, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C que está sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente, dicho sustituyente se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, y opcionalmente sustituido además en los átomos de carbono con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoximetilo, =O y nitrilo; o donde, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está sustituido en un átomo de nitrógeno por un sustituyente de alquilo C₁₋₄ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono por un sustituyente de alquilo C₁₋₄.

40

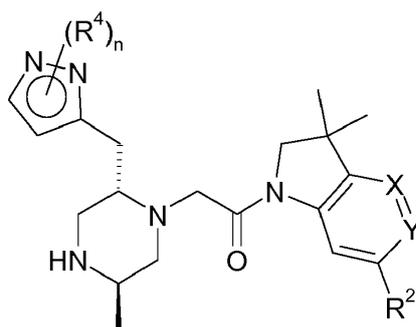
6. Un compuesto como se define en la reivindicación 5, donde, cuando R¹ representa un pirazolilo unido a C, dicho pirazolilo está sustituido en un átomo de nitrógeno por un sustituyente de metilo y sustituido en un átomo de carbono por un sustituyente de metilo; o R¹ representa 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo.

45

7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R² se selecciona de entre 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo o 2-ciano-4-fluorobencilo; o R² se selecciona de entre 2,4-difluorobencilo; o R² se selecciona de entre 1,1-difluoropropilo y 1,1-difluorobutilo; o R² es 1,1-difluorobutilo.

50

8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie):

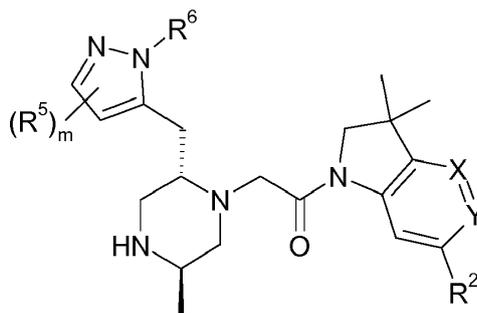


(Ie)

o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos;

- 5 donde R^2 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, R^4 se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} alquilo cuando está en un átomo de nitrógeno y se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , metoximetilo, =O y nitrilo cuando está en un átomo de carbono; y n es 0, 1, 2 o 3.

- 10 9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If):



(If)

15 o formas tautoméricas o estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos;

- donde X e Y son como se definen en la reivindicación 1 o reivindicación 2, R^2 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, R^6 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ; R^5 se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , metoximetilo, =O y nitrilo; y m se selecciona de entre 0, 1 y 2.

10. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de entre los Ejemplos 1 a 38:

- 25 2-[(2R,5R)-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 30 2-[(2R,5R)-2-[(2-etil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 35 1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolol[3,2-b]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-(1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 2-[(2R,5R)-2-[(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-[6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-

- 1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 2-[(2R,5R)-2-[(2-cloro-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-5-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona;
 5 1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-1H-imidazol-2-carbonitrilo;
 2-[(2R,5R)-2-[(4-cloro-2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 10 1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-2-il]metil]-2-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
 1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 15 1-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 20 1-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-2-[[4-(hidroximetil)-2-metil-1H-imidazol-1-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-2-[[5-(hidroximetil)-2-metil-1H-imidazol-1-il]metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 2-[(2R,5R)-2-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 25 2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-5-metil-2-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 30 1-6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 35 2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]etan-1-ona;
 2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etan-1-ona;
 40 1-6-[(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-[(2R,5R)-2-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 45 1-6-[(1,1-difluorobutil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 1-6-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il}-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 50 1-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]-1-3-[(4-fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]etan-1-ona;
 1-3-[(1,1-difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-[(2S,5R)-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-5-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
 55 1-3-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 1-3-[(4-fluorofenil)metil]-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il}-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 60 1-3-[(1,1-difluorobutil)-7,7-dimetil-5H,6H,7H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-il]-2-[(2S,5R)-5-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona; y
 1-[(2R,5R)-1-(2-{6-[(4-fluorofenil)metil]-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il}-2-oxoetil)-5-metilpiperazin-

2-ii]metil]-3-metil-1,4-dihidropiridin-4-ona;

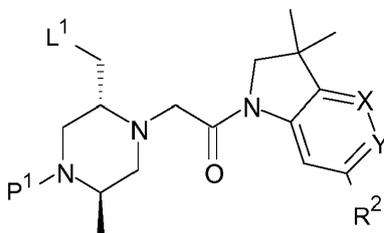
o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o los solvatos de las mismos.

- 5
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en combinación con uno o más agentes terapéuticos.
13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en terapia.
14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en:
15
- (i) la profilaxis o el tratamiento del cáncer; o
- (ii) la profilaxis o el tratamiento de tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de diversos tipos, que incluyen adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células transicionales y otros carcinomas) tales como carcinomas de vejiga y tracto urinario, mama, tracto gastrointestinal (que incluye de esófago, estómago
20 (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón, pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas microcíticos de pulmón, carcinomas amicrocíticos de pulmón, carcinomas broncoalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de la lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdala, glándulas salivares, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, cuello uterino, miometrio, endometrio,
25 tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular de tiroides), glándula suprarrenal, próstata, piel y los anexos (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, nevos displásico); trastornos hematológicos malignos (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos precancerosos y trastornos de bajo potencial maligno, que incluyen trastornos hematológicos malignos y afecciones del linaje linfoide relacionadas (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [LLA], leucemia linfocítica crónica [LLC], linfomas de linfocitos B tales como linfoma difuso de linfocitos B grandes [LDLBG], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas y leucemias de linfocitos T, linfomas de linfocitos citolíticos naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas, gamopatía monoclonal de significado incierto, plasmacitoma, mieloma múltiple y trastornos linfoproliferativos postrasplante), y trastornos hematológicos malignos y afecciones del linaje linfoide relacionadas (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [LMA], leucemia mielógena crónica [LMC], leucemia
35 mielomonocítica crónica [LMMC], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal, por ejemplo, sarcomas del tejido blando, hueso o cartílago tales como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides,
40 tumores estromales gastrointestinales, histiocitomas benignos y malignos y dermatofibrosarcoma protuberante; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocitomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, endimomas, tumores pineales y neurinomas); tumores endocrinos (por ejemplo, tumores de la pituitaria, tumores de la glándula suprarrenal, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinoma medular de la tiroides); tumores oculares y de los anexos (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de las células germinales y trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, molas hidatidiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y tumores neuroectodérmicos primitivos); o xeroderma pigmentoso.
15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10:
50 en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes; o en combinación con 1 o 2 agentes anticancerígenos diferentes.
16. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10:
55 en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes para uso en terapia; o en combinación con 1 o 2 más agentes anticancerígenos diferentes para uso en terapia; o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer;
60 o en combinación con 1 o 2 agentes anticancerígenos diferentes para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.
17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 10, que comprende:

(a)

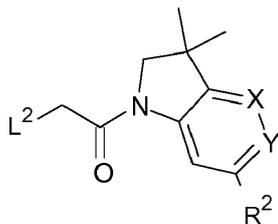
5 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

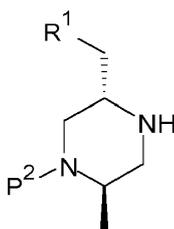
10 donde R², X e Y son como se definen en la reivindicación 1, L¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno (p. ej., cloro) y P¹ representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilo (tBoc), con un compuesto de fórmula R¹H o un derivado opcionalmente protegido del mismo, seguido de una reacción de desprotección adecuada para retirar el grupo protector P¹ y cualquier otro grupo protector, según sea necesario; o

15 (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

20 donde X, Y y R² son como se definen en la reivindicación 1 y L² representa un grupo saliente adecuado tal como un halógeno (p. ej., cloro), con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

25 o un derivado opcionalmente protegido del mismo; donde R¹ es como se define en la reivindicación 1 y P² representa hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilo (tBoc), seguido de una reacción de desprotección adecuada para retirar el grupo protector P² o cualquier otro grupo protector, según sea necesario; y/o

30 (b) desproteger un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y/o
 (c) interconvertir un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo en un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo adicional; y
 (d) formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).