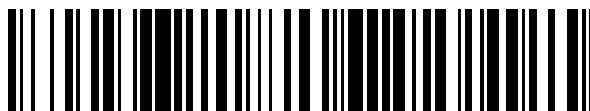


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 595**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2014 PCT/EP2014/070484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044267**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2014 E 14772372 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3071566**

54 Título: **Nuevos derivados de 1-(4-pirimidinil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina como inhibidores de NIK**

30 Prioridad:

26.09.2013 EP 13186139
08.07.2014 EP 14176121

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2021

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE

72 Inventor/es:

HYND, GEORGE;
TISELLI, PATRIZIA;
CLARK, DAVID, EDWARD;
KULAGOWSKI, JANUSZ, JOZEF;
MACLEOD, CALUM;
MANN, SAMUEL, EDWARD;
PANCHAL, TERRY, AARON;
PRICE, STEPHEN, COLIN y
MONTANA, JOHN, GARY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 804 595 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de 1-(4-pirimidinil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina como inhibidores de NIK

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NP- κ B (NIK - también conocida como MAP3K14), útiles para tratar enfermedades tales como cáncer y trastornos inflamatorios. El factor nuclear-kappa B (NF- κ B) es un factor de transcripción que regula la expresión de diversos genes implicados en la respuesta inmune, la proliferación celular, la apoptosis, y la carcinogénesis. La activación transcripcional dependiente de NF- κ B es una ruta de señalización estrechamente controlada, a través de eventos secuenciales que incluyen fosforilación y degradación de proteínas. NIK es una serina/treonina cinasa que regula la activación de la ruta de NF- κ B. Hay dos rutas de señalización de 20 NF- κ B, la canónica y la no canónica. NIK tiene un papel en ambas, pero se ha demostrado que es indispensable para la ruta de señalización no canónica en la que fosforila IKK α , lo que conduce a la proteólisis parcial de p100; liberando p52, que entonces se heterodimeriza con RelB, se transloca al núcleo y media la expresión génica. La ruta no canónica se activa solo por un puñado de ligandos tales como los ligandos CD40, el factor de activación de células B (BAFF), los ligandos del receptor de linfotóxina β , y el inductor débil de apoptosis relacionado con TNF (TWEAK), y se ha demostrado que NIK es necesaria para la activación de la ruta por estos ligandos. Debido a su papel clave, la expresión de NIK está estrictamente regulada. En condiciones normales no estimuladas, los niveles de proteína NIK son muy bajos; esto se debe a su interacción con una variedad de factores asociados al receptor de TNF (TRAF), que son ubiquitina ligasas y producen degradación de NIK. Se cree que cuando la ruta no canónica es estimulada por ligandos, los receptores activados ahora compiten por TRAF, disociando los complejos TRAF-NIK y aumentando así los niveles de NIK. (Thu y Richmond, Cytokine Growth F. R. 2010, 21, 213-226). La investigación ha 25 demostrado que bloquear la ruta de señalización de NF- κ B en las células cancerosas puede hacer que las células dejen de proliferar, mueran, y se vuelvan más sensibles a la acción de otras terapias contra el cáncer. Se ha demostrado un papel para NIK en la patogénesis de tumores malignos hematológicos y tumores sólidos.

35 La ruta de NF- κ B está desregulada en el mieloma múltiple debido a una variedad de anomalías genéticas diversas que conducen a la participación de las rutas canónicas y no canónicas (Annuziata et al. Cancer Cell 2007, 12, 115-130; Keats et al. ibid 2007, 12, 131-144; Demchenko et al. Blood 2010, 115, 3541-3552). Las muestras de pacientes con mieloma con frecuencia tienen mayores niveles de actividad de NIK. Esto puede deberse a la amplificación cromosómica, translocaciones (que dan como resultado proteínas NIK que han perdido los dominios de unión a TRAF), mutaciones (en el dominio de unión a TRAF de NIK), o mutaciones de pérdida de función de TRAF. Los investigadores han demostrado que las líneas celulares de mieloma pueden depender de NIK para la proliferación; 40 en estas líneas celulares, si la actividad de NIK se reduce por ARNhp o inhibición de compuestos, esto conduce a un fallo en la señalización de NF- κ B y la inducción de muerte celular (Annuziata 2007).

45 De manera similar, también se han observado mutaciones en TRAF y niveles elevados de NIK en muestras de pacientes con linfoma de Hodgkin (HL). Una vez más, la proliferación de líneas celulares derivadas de pacientes con HL es susceptible a la inhibición de la función de NIK tanto por ARNhp como por compuestos (Ranuncolo et al. Blood First Edition Paper, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

50 Los niveles de NIK también aumentan en las células de leucemia de células T adultas (ATL), y la selección de NIK como diana con ARNhp redujo el crecimiento de ATL in vivo (Saitoh et al. Blood 2008, 111, 5118-5129). Se ha demostrado que la oncoproteína de fusión API2-MALT1 creada por la translocación recurrente t(11; 18)(q21; q21) en el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) induce la escisión proteolítica de la cinasa inductora de NP- κ B (NIK) en la arginina 325. La escisión de NIK genera un fragmento de NIK C-terminal que retiene la actividad de la cinasa y es resistente a la degradación proteasómica (debido a la pérdida de la región de unión de TRAF). La presencia de esta NIK truncada conduce a una señalización no canónica constitutiva de NF- κ B, una mayor adhesión de células B, y resistencia a la apoptosis. De este modo, los inhibidores de NIK podrían representar un nuevo enfoque de tratamiento para el linfoma de MALT positivo t(11; 18) refractario (Rosebeck et al. Science 2011, 331, 468-472). 55

NIK se acumula aberrantemente en células de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) debido a la activación constitutiva del factor de activación de células B (BAFF) a través de la interacción con el ligando estimulador de

linfocitos B (BLyS) autóctono. La acumulación de NIK en las líneas celulares de DLBCL humanas y muestras de tumores de pacientes sugirió que la activación constitutiva de NIK cinasa es probablemente un mecanismo de señalización clave implicado en la proliferación anormal de células tumorales de linfoma. Los ensayos de crecimiento mostraron que el uso de ARNhp para inhibir la expresión de la proteína cinasa NIK en células de DLBCL similares a GCB y ABC disminuyó el crecimiento de células de linfoma *in vitro*, implicando que la activación de la ruta de NF- κ B inducida por NIK tiene un papel significativo en la proliferación de DLBCL (Pham et al. Blood 2011, 117, 200-210).

Como se mencionó, el papel de NIK en la proliferación de células tumorales no se limita a las células hematológicas; hay informes de que los niveles de proteína NIK se estabilizan en algunas líneas celulares de cáncer de páncreas y, como se observa en la proliferación de células sanguíneas de estas líneas de cáncer de páncreas, son susceptibles al tratamiento con ARNip de NIK (Nishina et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009, 388, 96-101). La activación constitutiva de NF- κ B está implicada preferentemente en la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama de subtipo similar al basal, incluyendo niveles elevados de proteína NIK en líneas específicas (Yamamoto et al. Cancer Sci. 2010, 101, 2391-2397). En los tumores de melanoma, el análisis por micromatrices de tejidos de la expresión de NIK reveló que había una elevación estadísticamente significativa en la expresión de NIK en comparación con el tejido benigno. Además, se usaron técnicas de ARNhp para genosilenciar NIK; las líneas celulares de melanoma empobrecidas en NIK resultantes exhibieron una menor proliferación, una mayor apoptosis, una progresión del ciclo celular retardada y crecimiento tumoral reducido en un modelo de xenoinjerto de ratón (Thu et al. Oncogene 2011, 1-13). Una gran cantidad de pruebas mostró que NF- κ B a menudo se activa constitutivamente en muestras y líneas celulares de tejido de cáncer de pulmón no microcítico. El agotamiento de NIK por iARN indujo apoptosis, y afectó a la eficiencia del crecimiento de células NSCLC independiente del anclaje.

Además, la investigación ha demostrado que NF- κ B controla la expresión de muchos genes involucrados en la inflamación, y que la señalización de NF- κ B es crónicamente activa en muchas enfermedades inflamatorias, tales como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la septicemia, y otras. De este modo, los agentes farmacéuticos capaces de inhibir NIK, y de ese modo reducir la ruta de señalización de NF- κ B, pueden tener un beneficio terapéutico para el tratamiento de enfermedades y trastornos para los que se observa una sobreactivación de la señalización de NF- κ B.

La actividad desregulada de NF- κ B está asociada con la inflamación del colon y el cáncer, y se ha demostrado que los ratones con deficiencia de Nlrp12 eran altamente susceptibles a la colitis y al cáncer de colon asociado a la colitis. En este contexto, el trabajo mostró que NLRP12 funciona como un regulador negativo de la ruta de NF- κ B a través de su interacción y regulación de NIK y TRAF3, y como un punto de control de rutas críticas asociadas con la inflamación y la tumorigénesis asociada a la inflamación (Allen et al. Immunity 2012, 36, 742-754).

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α se segrega en respuesta a estímulos inflamatorios en enfermedades tales como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. En una serie de experimentos en células epiteliales del colon y fibroblastos embrionarios de ratón, el TNF- α media tanto la apoptosis como la inflamación, estimulando una cascada inflamatoria a través de la ruta no canónica de la activación de NF- κ B, lo que conduce a un aumento de RelB nuclear y p52. TNF- α indujo la ubiquitinación de TRAFs, que interactúan con NIK, lo que lleva a un aumento de los niveles de fosfo-NIK (Bhattacharyya et al. J Biol. Chem. 2011, 285, 39511-39522).

Las respuestas inflamatorias son un componente clave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Como tal, se ha demostrado que NIK juega un papel clave en la exacerbación de la enfermedad después de la infección con la bacteria gramnegativa no tipificable *Hemophilus influenza* (Shuto et al. PNAS 2001, 98, 8774-8779). Del mismo modo, el humo del cigarrillo (CS) contiene numerosas especies reactivas de oxígeno/nitrógeno, aldehídos reactivos, y quinonas, que se considera que son algunas de las causas más importantes de la patogenia de las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas, tales como la EPOC y el cáncer de pulmón. Se han observado niveles elevados de NIK y p-IKK α en pulmones periféricos de fumadores y pacientes con EPOC. Además, se ha demostrado que NIK endógena se recluta en sitios promotores de genes proinflamatorios para inducir la modificación post-traducciona de histonas, modificando así los perfiles de expresión génica, en respuesta a CS o TNF α (Chung et al 2011). Se usó un cribado de ARNhp en un modelo *in vitro* de muerte celular inducida por estrés oxidativo (como modelo de EPOC) para interrogar a una biblioteca de ARNip del genoma farmacológico humano para identificar genes que modulan la respuesta celular al estrés. NIK fue uno de los genes identificados en este cribado como una posible nueva diana terapéutica para modular la apoptosis epitelial en enfermedades pulmonares crónicas (Wixted et al. Toxicol. In Vitro 2010, 24, 310-318).

Las personas diabéticas pueden verse afectadas por una variedad de manifestaciones adicionales asociadas con la inflamación. Una de estas complicaciones es la enfermedad cardiovascular, y se ha demostrado que hay niveles elevados de p-NIK, p-IKK- α/β y p-I κ B- α en los tejidos aórticos diabéticos (Bitar et al. Life Sci. 2010, 86, 844-853). De manera similar, se ha demostrado que NIK regula las respuestas proinflamatorias de las células epiteliales tubulares proximales renales a través de mecanismos que involucran TRAF3. Esto sugiere un papel para la activación de la ruta no canónica de NF- κ B en la modulación de la inflamación inducida por la diabetes en el epitelio tubular renal (Zhao et al. Exp. Diabetes Res. 2011, 1-9). El mismo grupo ha demostrado que NIK juega un papel crítico en la

activación de la ruta de NF-κB no canónica, inducida por la resistencia a la insulina del músculo esquelético *in vitro*, sugiriendo que NIK podría ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada con la inflamación en la obesidad y la diabetes tipo 2 (Choudhary et al. *Endocrinology* 2011, 152, 3622-3627).

- 5 NF-κB es un componente importante tanto de la autoinmunidad como de la destrucción ósea en la artritis reumatoide (RA). Los ratones que carecen de NIK funcional no tienen ganglios linfáticos periféricos, tienen células B y T defectuosas, y tienen el activador de receptor deteriorado de osteoclastogénesis estimulada por ligando de NF-κB. Aya et al. (*J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1848-1854) investigaron el papel de NIK en modelos murinos de artritis inflamatoria usando ratones *Nik*^{-/-}. El modelo de artritis por transferencia de suero se inició mediante anticuerpos preformados, y solo requirió sistemas neutrófilos y de complemento intactos en los receptores. Mientras que los ratones *Nik*^{-/-} tenían inflamación equivalente a la de los controles *Nik*^{+/+}, mostraron osteoclastogénesis periarticular significativamente menor y menor erosión ósea. En contraste, los ratones *Nik*^{-/-} eran completamente resistentes a la artritis inducida por antígenos (AIA), que requiere una presentación de antígenos intacta y una función linfocitaria, pero no ganglios linfáticos. Además, la transferencia de esplenocitos *Nik*^{+/+} o células T a ratones *Rag2*^{-/-} confirió susceptibilidad a AIA, mientras que la transferencia de células *Nik*^{-/-} no. Los ratones *Nik*^{-/-} también fueron resistentes a una forma genética espontánea de artritis, generada en ratones que expresaban tanto el receptor de células T KRN como H-2g7. El mismo grupo usó ratones transgénicos con expresión de linaje OC de NIK que carece de su dominio de unión a TRAF3 (NT3), para demostrar que la activación constitutiva de NIK impulsa la osteoclastogénesis y la resorción ósea mejoradas, tanto en condiciones basales como en respuesta a estímulos inflamatorios (Yang et al. *PLoS One* 2010, 5, 1-9, e15383). De este modo, este grupo concluyó que la NIK es importante en los componentes inmunes y destructivos de los huesos de la artritis inflamatoria, y representa una posible diana terapéutica para estas enfermedades.

También se ha planteado la hipótesis de que la manipulación de los niveles de NIK en las células T puede tener valor terapéutico. La disminución de la actividad de NIK en las células T podría mejorar significativamente la autoinmunidad y las respuestas, tales como la GVHD (enfermedad de injerto contra huésped) y el rechazo de trasplantes, sin paralizar el sistema inmune tan severamente como lo hacen los inhibidores de la activación canónica de NF-κB.

El documento WO2010/042337 describe nuevos derivados de 6-azaindol aminopirimidina que tienen actividad inhibidora de NIK.

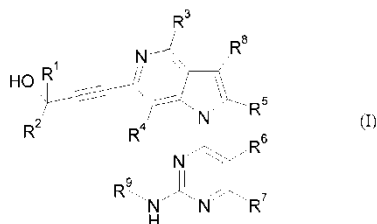
- 30 El documento WO2009/158011 describe los alcoholes alquínlicos como inhibidores de cinasas.

El documento US2012/214762 describe compuestos de alcohol propargílico 6,5-heterocíclicos como inhibidores de NIK.

El documento WO2007/058850 describe ciertas imidazopiridinas y su uso para tratar el cáncer.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

- 35 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I):



y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

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

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

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno;

5 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

10 Het⁶ se selecciona del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, bencilo, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y

R⁹ es hidrógeno;

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

15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para uso como medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para uso en el tratamiento o en la prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

20 En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para uso en el tratamiento o en la prevención de una neoplasia hematológica o tumor sólido.

25 En una realización específica, dicha neoplasia hematológica se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma difuso de células B grandes, y linfoma de células del manto. En otra realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma, y cáncer de pulmón no microcítico.

30 La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en combinación con un agente farmacéutico adicional para uso en el tratamiento o prevención de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, y trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la invención, caracterizado por que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

35 La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

40 Además, la descripción incluye un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa celular en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, como se define aquí, o una composición farmacéutica o combinación como se define aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "halo" o "halógeno", como se usa aquí, representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

45 El prefijo "C_{x-y}" (en el que x e y son números enteros), como se usa aquí, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. De este modo, un grupo alquilo de C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

- La expresión “alquilo de C₁₋₄”, como se usa aquí, como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, y similares.
- 5 La expresión “alquilo de C₁₋₆”, como se usa aquí, como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo de C₁₋₄, y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo, y similares.
- La expresión “alquilo de C₂₋₆”, como se usa aquí, como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo, y similares.
- 10 La expresión “alqueno de C₂₋₆”, como se usa aquí, como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares.
- La expresión “alcoxi de C₁₋₆” o “alquilo de C₁₋₆”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical que tiene la fórmula –OR^b, en la que R^b es alquilo de C₁₋₆. Los ejemplos no limitantes de alquilo adecuados incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi, pentiloxi, y hexiloxi.
- 15 La expresión “cicloalquilo de C₃₋₆”, como se usa aquí, como un grupo o parte de un grupo, representa radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. “Compuesto estable” significa un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.
- 20 La expresión alquilo de C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, como se usa aquí, como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo de C₁₋₆ como se define aquí, en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza por otro grupo. Por lo tanto, la expresión incluye alquilo de C₁₋₆ monosustituido y también alquilo de C₁₋₆ polisustituido. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente, por lo que el alquilo de C₁₋₆ total o parcialmente sustituido puede tener uno, dos, tres o más sustituyentes. Los ejemplos de tales grupos en los que el sustituyente es, por ejemplo, fluoro, incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo, y similares.
- 25 En general, cada vez que se usa el término “sustituido” en la presente invención, significa, a menos que se indique lo contrario o esté claro por el contexto, que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa “sustituido”, se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.
- 30 La expresión opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se usa en alquilo de C₁₋₆ o alqueno de C₂₋₆ opcionalmente sustituidos, significa que, a menos que se indique lo contrario o esté claro por el contexto, el grupo no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes. C(O) o C(=O) representa un resto carbonilo.
- 35 S(O)₂ o SO₂ representa un resto sulfonilo.
- La expresión opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se usa en alquilo de C₁₋₆ o alqueno de C₂₋₆ opcionalmente sustituidos, significa que, a menos que se indique lo contrario o esté claro por el contexto, el grupo no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes. C(O) o C(=O) representa un resto carbonilo.
- 40 Los sustituyentes cubiertos por el término “Het”, “heterociclilo” o “heteroarilo” se pueden unir al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier anillo de carbono o heteroátomo disponible, según corresponda, si no se especifica lo contrario.
- 45 Siempre que los sustituyentes estén representados por la estructura química, “---” representa el enlace de unión al resto de la molécula de Fórmula (I).
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier Fórmula (por ejemplo, Fórmula (I)), cada definición es independiente.
- 50 El término “sujeto”, como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (por ejemplo, gato, perro, primate o ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio o la reversión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

- 5 El término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término “tratamiento”, como se usa aquí, pretende referirse a todos los procedimientos en los que puede haber una desaceleración, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

10 La expresión “compuestos de la invención”, como se usa aquí, pretende incluir los compuestos de Fórmula (I), y sus sales y solvatos.

15 Como se usa aquí, cualquier Fórmula química con enlaces que se muestran solo como líneas continuas y no como enlaces con cuñas en negro o con cuñas rayadas, o indicados de otro modo que tienen una configuración particular (por ejemplo *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Aquí anteriormente y en lo sucesivo, la expresión “compuesto o compuestos de Fórmula (I)” incluye los estereoisómeros de los mismos y las formas tautoméricas de los mismos.

20 Los términos “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas”, aquí anteriormente o en lo sucesivo, se usan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o una mezcla racémica.

25 Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, como resultado de una rotación restringida sobre un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Se pretende que todas las formas atropisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

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

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

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

El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans*, y mezclas de los mismos, es conocido por la persona experta.

40 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan la luz polarizada plana. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan la luz polarizada plana.

45 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2%, y lo más preferible menos del 1% de los otros estereoisómeros. De este modo, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (*S*); cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *Z*; cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *cis*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *trans*.

Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indiquen explícitamente en la Fórmula (I) anterior, están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se deduce que puede existir un solo compuesto en forma estereoisomérica y tautomérica.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

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

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

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

- 15 R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alquenilo de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alquenilo de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

- 20 R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquilo de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y

R⁹ es hidrógeno;

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

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

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

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

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

- 35 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno;

- 40 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alquenilo de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alquenilo de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

Het⁶ se selecciona del grupo de piperidinilo y azetidiniilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquilo de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en particular, Het⁶ es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄; y

5 R⁹ es hidrógeno;

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

10 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; y Het¹;

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

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

R³ es hidrógeno;

15 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno;

20 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

25 Het⁶ es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquilo de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en particular, Het⁶ es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄; y

R⁹ es hidrógeno;

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

30 R¹ es alquilo de C₁₋₄; en particular, metilo;

R² es alquilo de C₁₋₄; en particular, metilo;

R³ es hidrógeno;

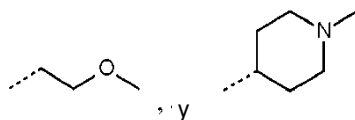
R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

35 R⁶ es fluoro;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



R⁹ es hidrógeno;

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

5 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

Het¹ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄;

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

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

10 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es fluoro;

R⁷ es hidrógeno;

15 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

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

Het⁶ se selecciona del grupo de piperidinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

20 R⁹ es hidrógeno;

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

25 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

Het¹ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄;

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

R³ es hidrógeno;

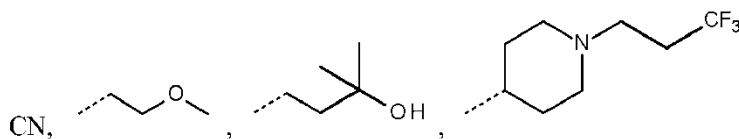
R⁴ es hidrógeno;

30 R⁵ es hidrógeno;

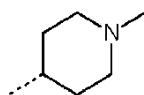
R⁶ es fluoro;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-



35 y



R⁹ es hidrógeno;

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

5 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

Het¹ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄;

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

10 R³ es hidrógeno;

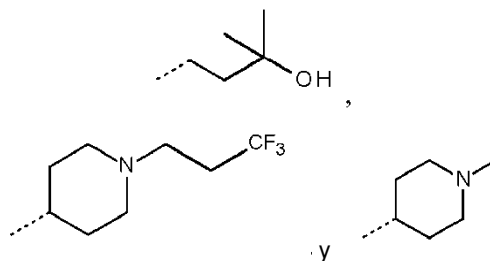
R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es fluoro;

R⁷ es hidrógeno;

15 R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂-CN,



R⁹ es hidrógeno;

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

20 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

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

Het¹ es tiazolilo;

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

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;

30 R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

ES 2 804 595 T3

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

Het⁶ es piperidinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo de C₁₋₄; y

R⁹ es hidrógeno;

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

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

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

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

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

- 15 R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

- 20 R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

Het⁶ se selecciona del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, bencilo, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁹ es hidrógeno;

- 25 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

(a) R¹ es alquilo de C₁₋₄;

- 30 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y Het¹;

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

(b) Het¹ es tiazolilo;

(c) R³ es hidrógeno;

(d) R⁴ es hidrógeno;

- 35 (e) R⁵ es hidrógeno;

(f) R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₄;

(g) R⁷ es hidrógeno;

- 40 (h) R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

(i) R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

(j) Het⁶ es piperidinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo de C₁₋₄; en particular, Het⁶ es piperidinilo sustituido con un alquilo de C₁₋₄;

(k) R⁹ es hidrógeno.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

(a) R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

10 o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

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

(c) R³ es hidrógeno;

(d) R⁴ es hidrógeno;

15 (e) R⁵ es hidrógeno;

(f) R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;

(g) R⁷ es hidrógeno;

20 (h) R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

(i) R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

25 (j) Het⁶ se selecciona del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, bencilo, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en particular, Het⁶ es piperidinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, bencilo, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

(k) R⁹ es hidrógeno

30 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

(a) R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;

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

35 (b) Het¹ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄;

(c) R³ es hidrógeno;

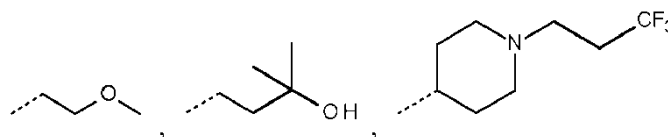
(d) R⁴ es hidrógeno;

(e) R⁵ es hidrógeno;

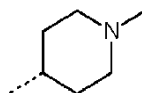
(f) R⁶ es fluoro;

40 (g) R⁷ es hidrógeno;

(h) R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



y



(i) R⁹ es hidrógeno.

5 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, het⁶, en la que:

R¹ es metilo;

R² se selecciona del grupo de metilo y tiazol-2-ilo;

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

10 R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de Cl; F y metilo;

R⁷ es hidrógeno;

15 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f}; en el que alqueno de C₂₋₆ está sustituido con ciano;

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

Het⁶ es piperidin-4-ilo sustituido con un alquilo de C₁₋₄; y

20 R⁹ es hidrógeno;

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

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

25 R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo alquilo de C₁₋₄, y Het¹; en el que

Het¹ es tiazolilo;

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

R³ es hidrógeno;

30 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno;

35 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

Het⁶ es piperidinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo de C₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno.

5 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que:

R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo alquilo de C₁₋₄, y Het¹; en el que

Het¹ es tiazolilo;

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

10 R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno;

15 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

20 Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, alquilo de C₁₋₄, bencilo, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en particular, Het⁶ es piperidinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, alquilo de C₁₋₄, bencilo, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁹ es hidrógeno;

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

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y tiazolilo; en particular, metilo y tiazolilo; más en particular, tiazolilo.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² es metilo.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es alquilo de C₁₋₄; R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆ y Het¹.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es alquilo de C₁₋₄; R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y Het¹.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es alquilo de C₁₋₄; R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y Het¹; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de C₃₋₆.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se

menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es alquilo de C₁₋₄; R² es alquilo de C₁₋₄; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de C₃₋₆.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es alquilo de C₁₋₄; R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄;

10 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆ y Het¹;

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

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es alquilo de C₁₋₄; R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y Het¹; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de C₃₋₆.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno.

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄; y

Het⁶ es piperidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo de C₁₋₄.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es tiazolilo; y

Het⁶ es piperidinilo sustituido con un alquilo de C₁₋₄.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het¹ es tiazolilo; y

Het⁶ es piperidinilo opcionalmente sustituido con un alquilo de C₁₋₄.

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

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁶ es halógeno o alquilo de C₁₋₆.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona del grupo de Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f}.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que

R¹ es alquilo de C₁₋₄; en particular, metilo;

R² es alquilo de C₁₋₄; en particular, metilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es fluoro;

5 R⁷ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁶ es fluoro.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, y en la que el átomo de nitrógeno de Het⁶ está sustituido con un sustituyente seleccionado de fluoro, alquilo de C₁₋₄,
15 cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het⁶ es un heterociclilo seleccionado del grupo de piperidinilo y azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
20 seleccionados independientemente de fluoro, alquilo de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano,
25 alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de -OR^{8f}.

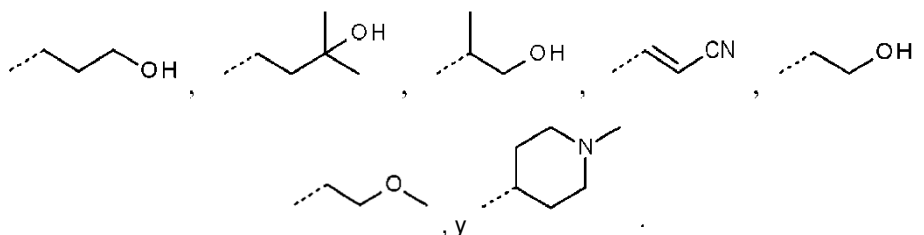
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, alquilo
30 de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes -OR^{8f};

R^{8f} es alquilo de C₁₋₆;

35 Het⁶ es 4-piperidinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, bencilo, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

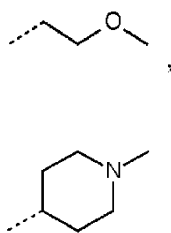
R⁹ es hidrógeno

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁹ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



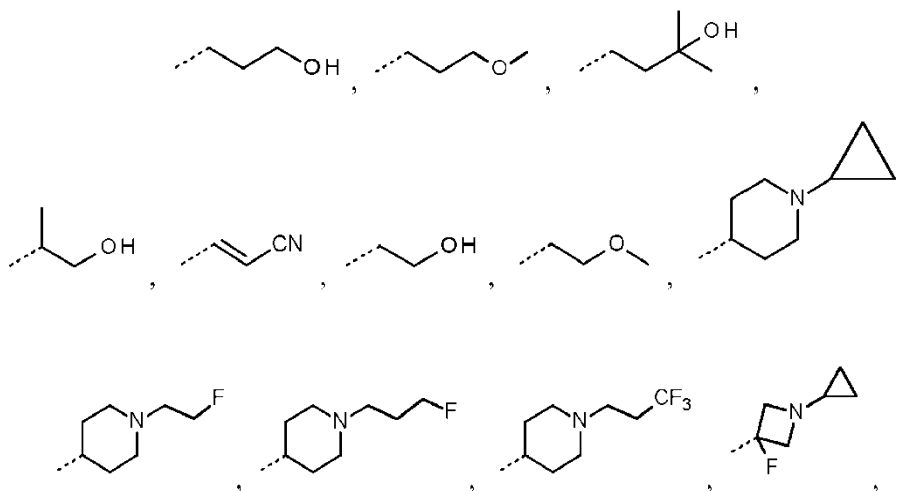
Más en particular, R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,

y

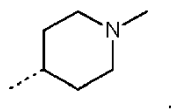


5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

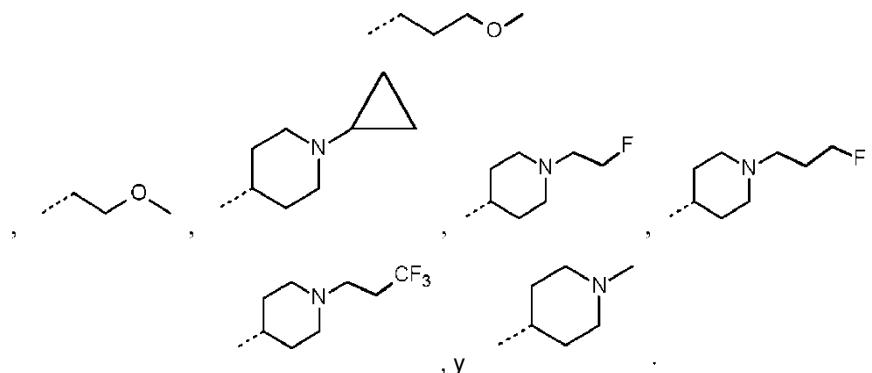
10



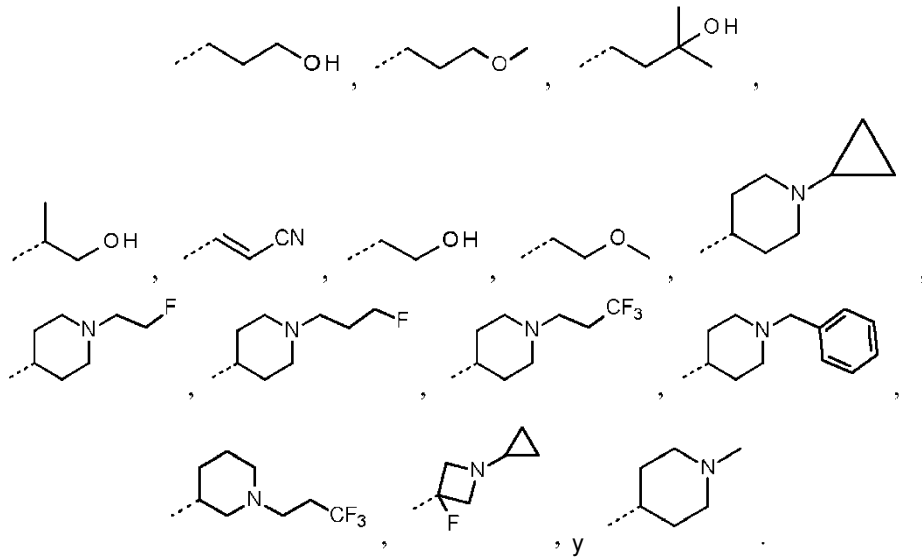
y



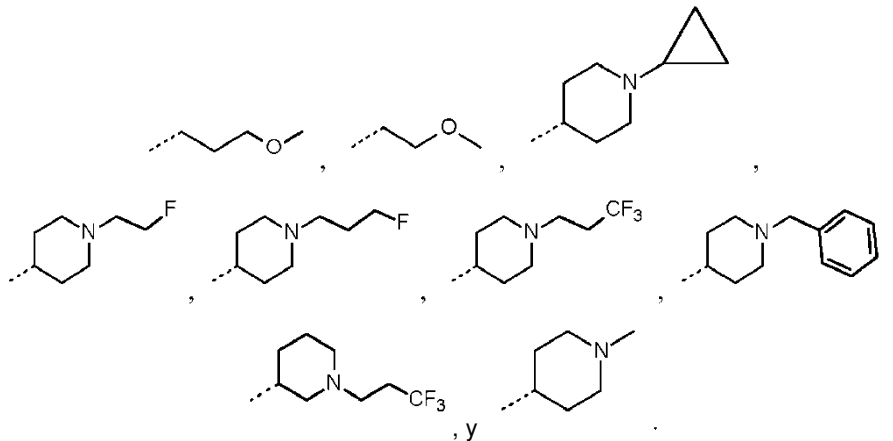
15 Más particularmente, R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,



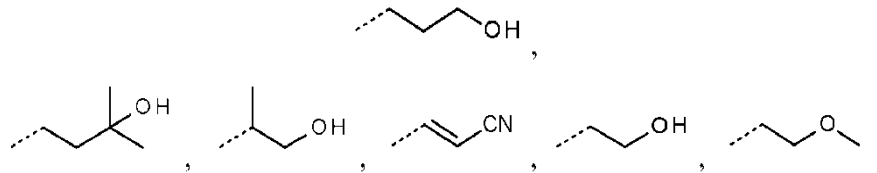
20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,



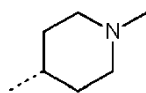
5 Más particularmente, R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,



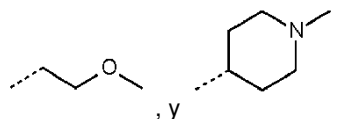
10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



15 y

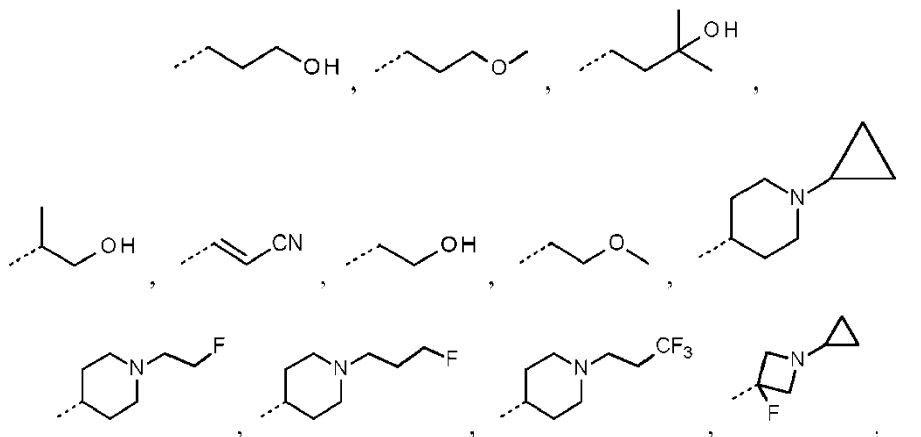


Más particularmente, R⁸ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,

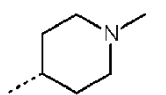


En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

5

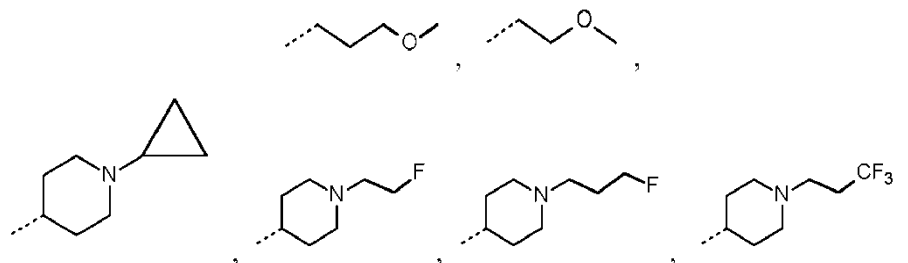


y

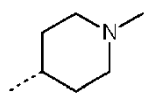


10

Más particularmente, R⁸ se selecciona de -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

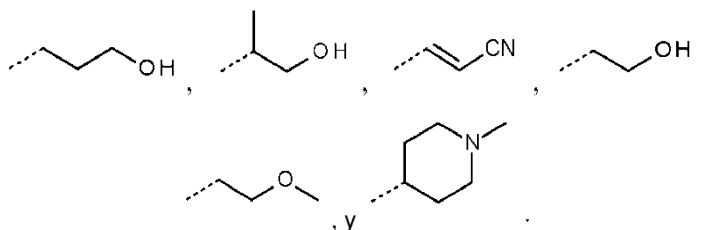


15 y



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,

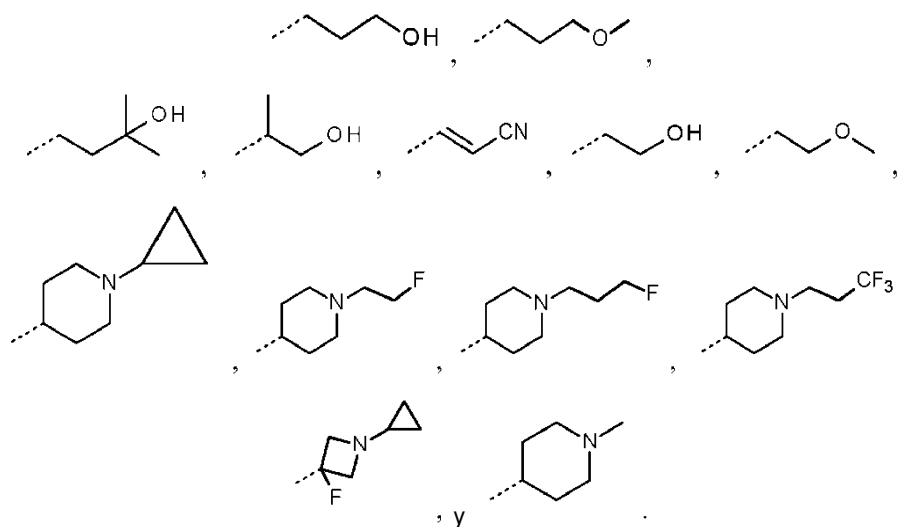
20



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se

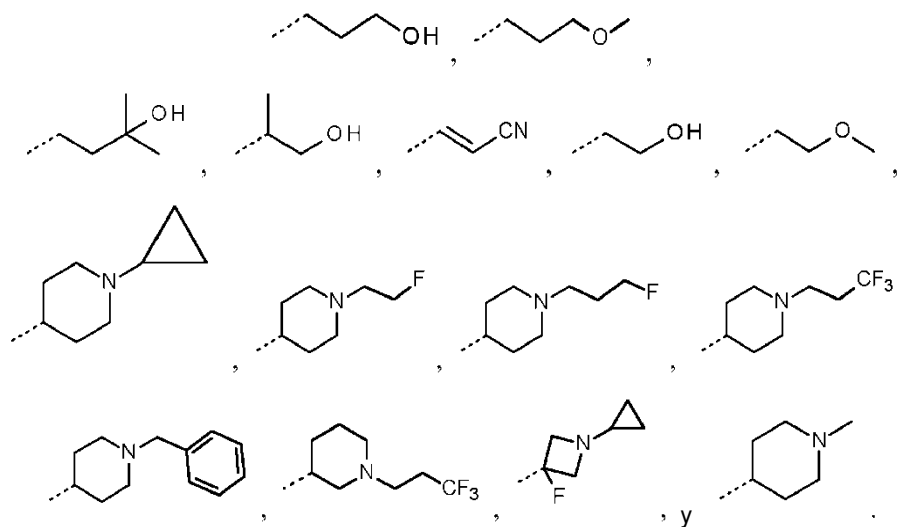
menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

5



10

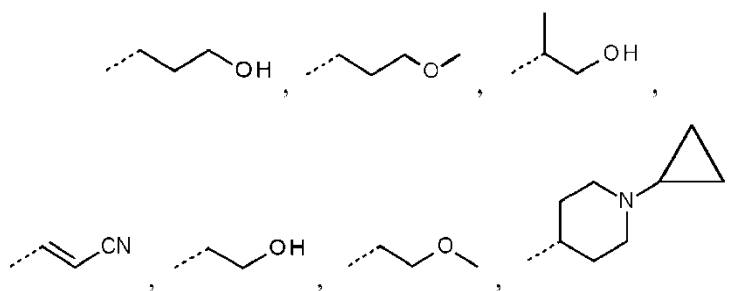
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

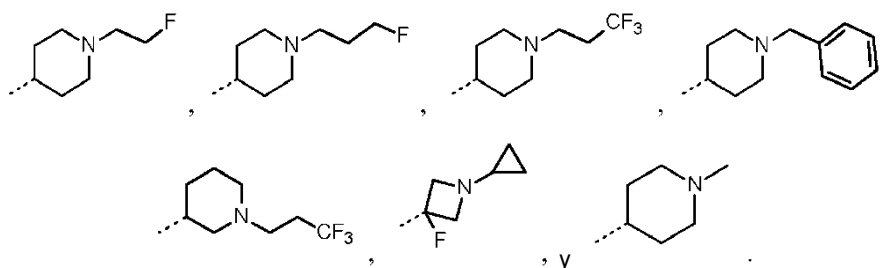


15

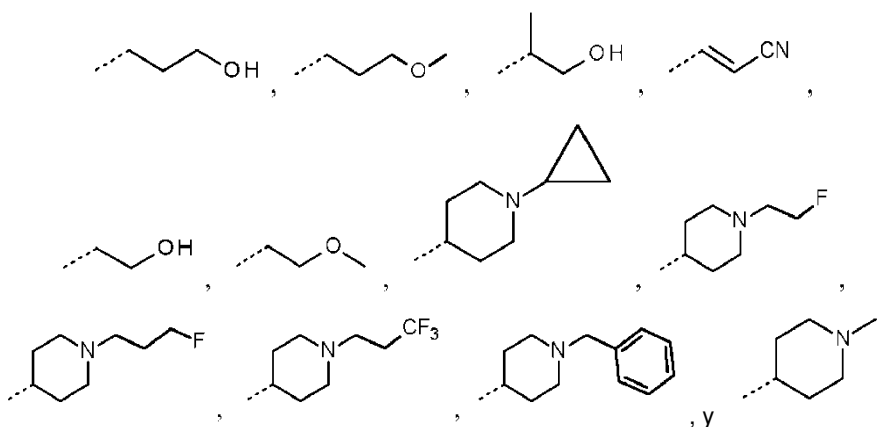
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,

20

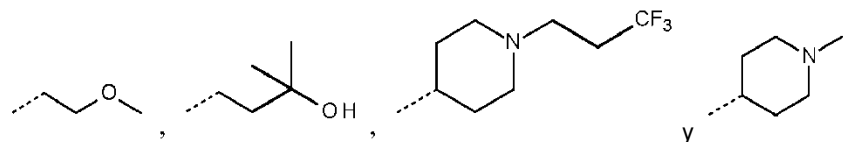




- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



- 10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



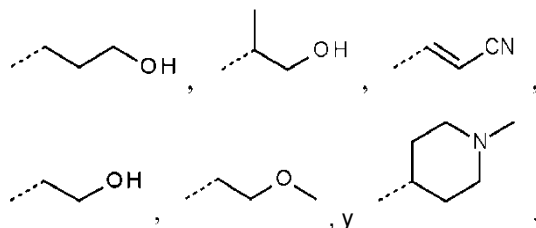
- 15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que

R¹ es metilo;

R² es metilo;

- 20 R⁶ es fluoro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



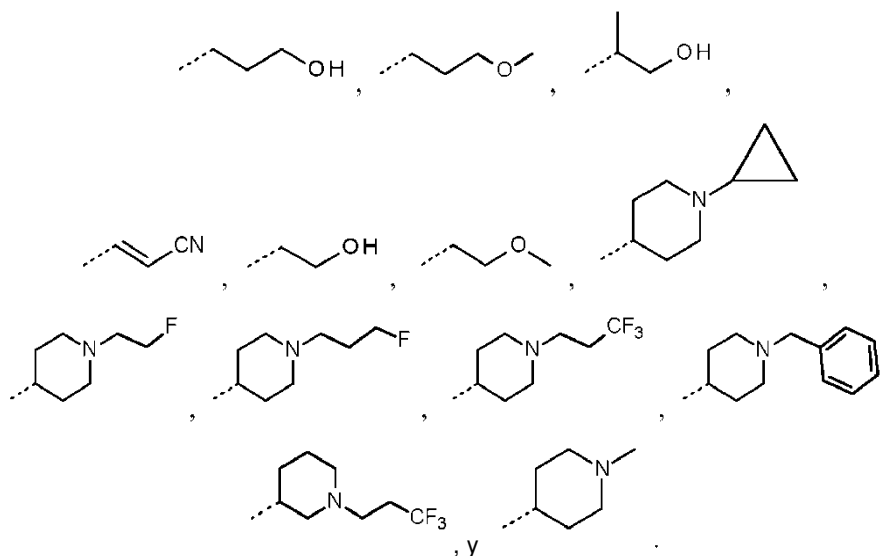
- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que

R¹ es metilo;

R² es metilo;

R⁶ es fluoro;

5 R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,



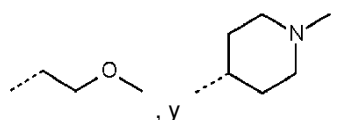
10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que

R¹ es metilo;

R² es metilo;

15 R⁶ es fluoro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



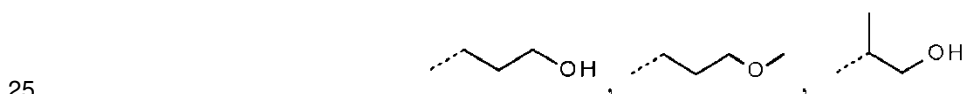
20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que

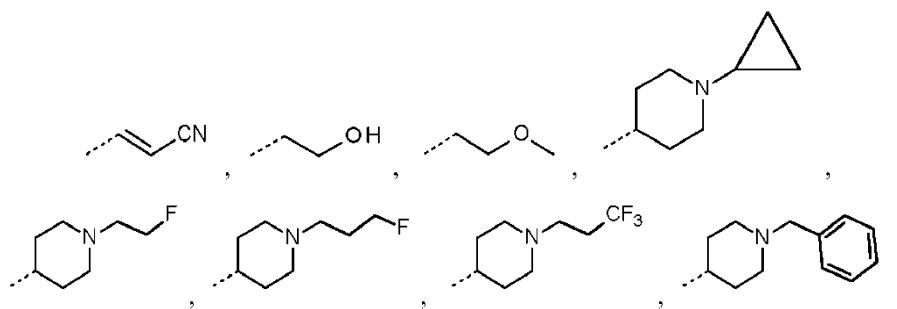
R¹ es metilo;

R² es metilo;

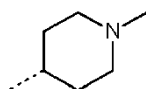
R⁶ es fluoro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,





y



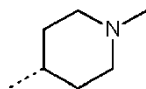
5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ es distinto de hidrógeno.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ es distinto de -C(=O)NR^{8a}R^{8b}.

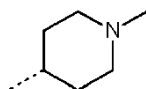
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁹ es hidrógeno.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het⁶ es piperidinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, bencilo, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en particular, Het⁶ es 4-piperidinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
20 independientemente de fluoro, bencilo, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het⁶ es



25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het¹ es tiazolilo; y Het⁶ es



30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Het⁶ es piperidinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que

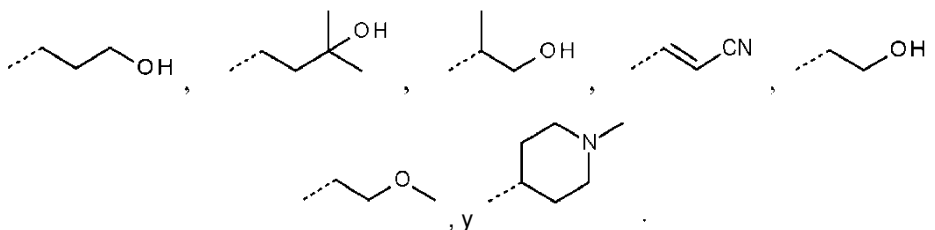
R¹ es alquilo de C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y Het¹, en particular R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y tiazolilo;

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

5 en la que R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN,



10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que

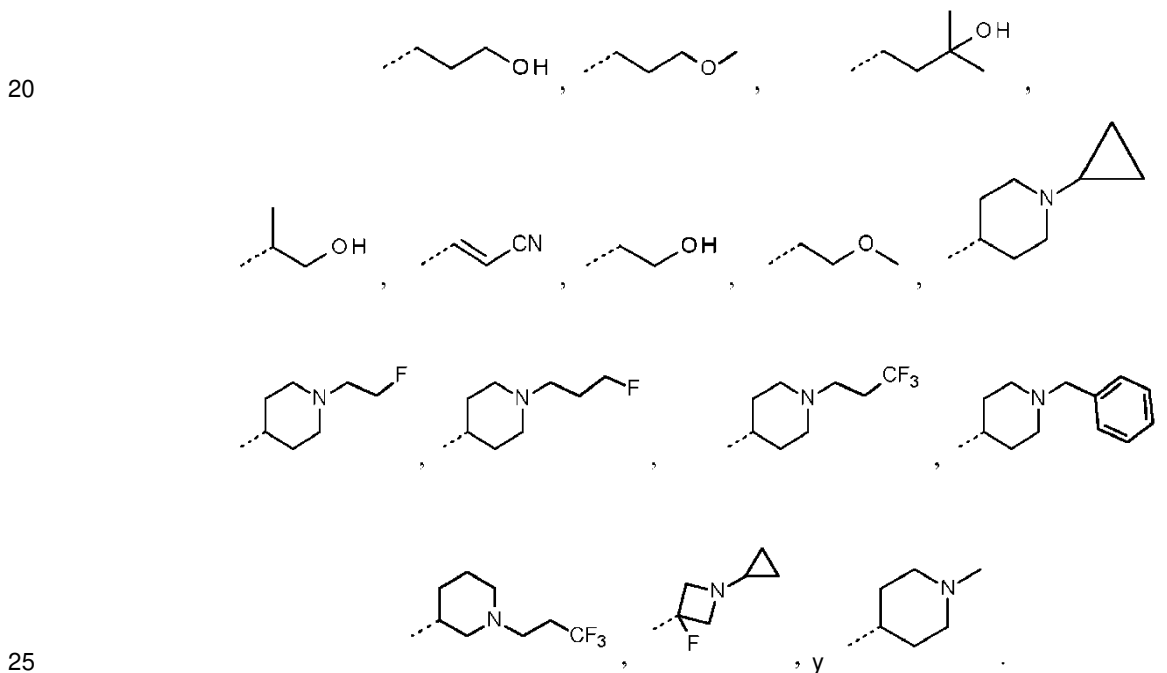
R¹ es alquilo de C₁₋₄;

15 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y Het¹, en particular R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y tiazolilo;

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

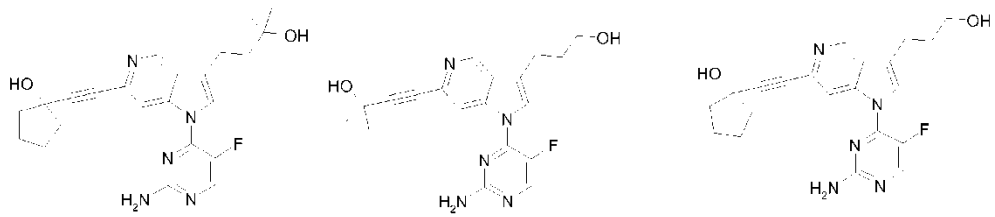
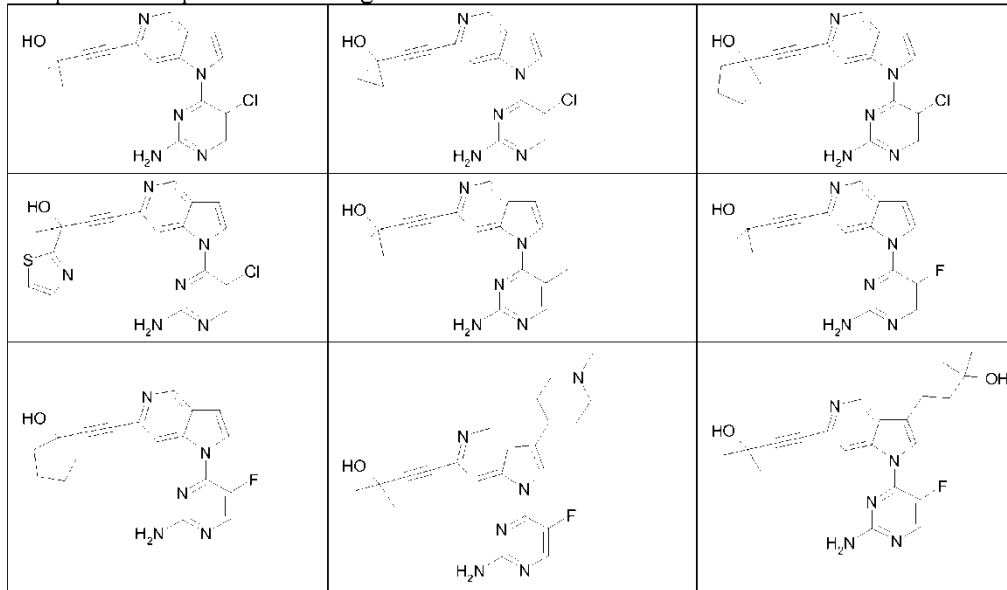
en la que R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(CH₃), -CH₂-O-(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-O-CH₃, -CN, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-CN, -CH(CH₃)-CH₂-CN,



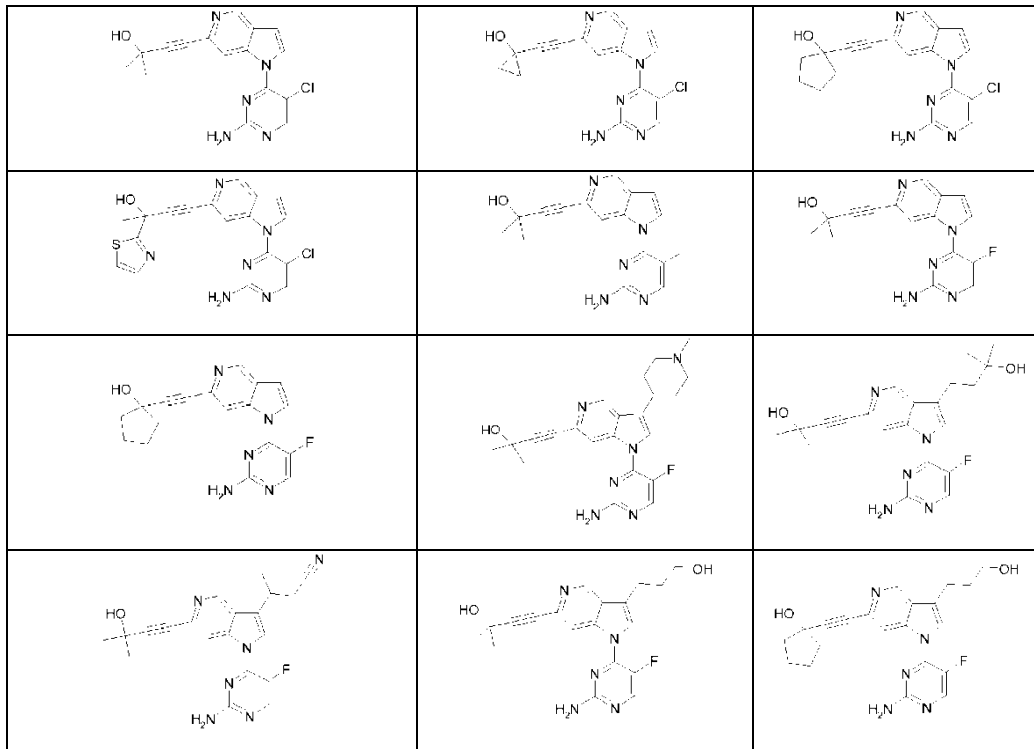
25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f}.

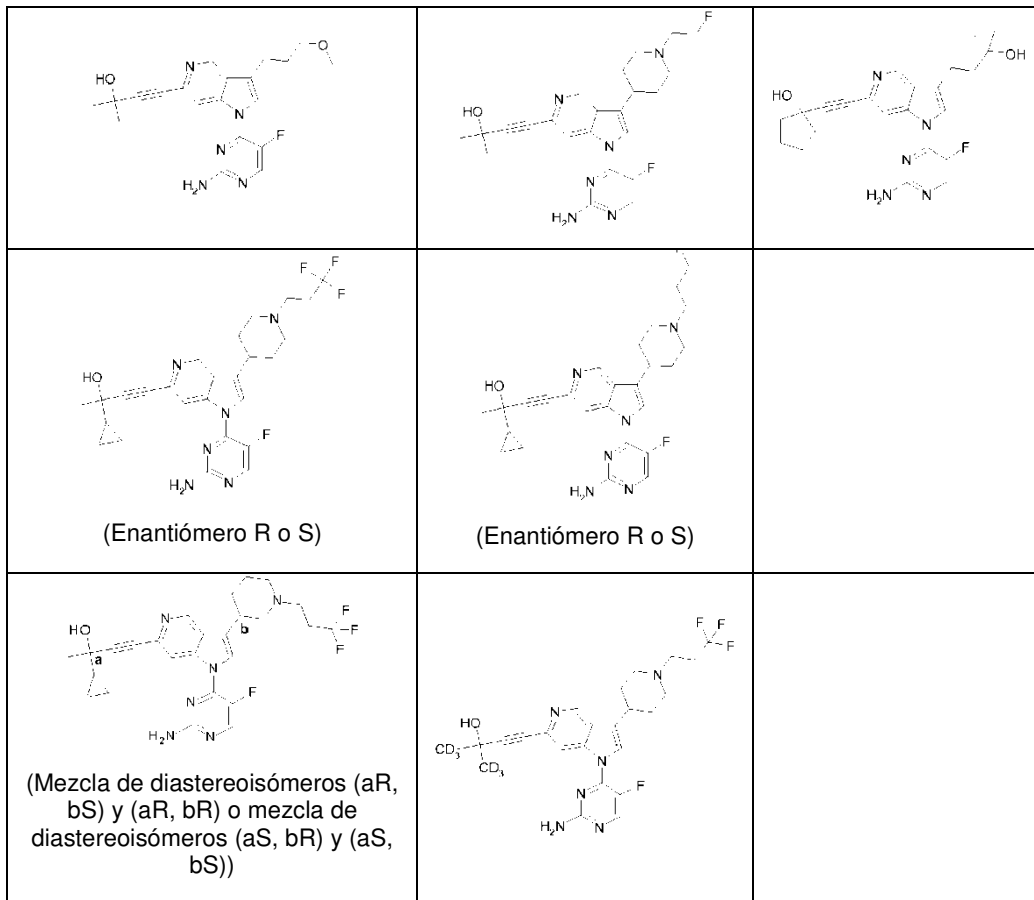
Los compuestos específicos según la invención incluyen:



y las formas de sales farmacéuticamente aceptables y de solvatos de tales compuestos.

5 Los compuestos específicos según la invención incluyen:

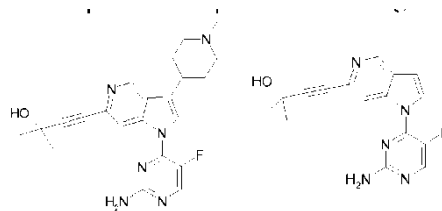




tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

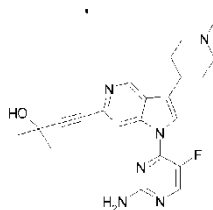
Los compuestos más específicos según la invención incluyen:



5

y las formas de sales farmacéuticamente aceptables y de solvatos de tales compuestos.

Los compuestos más específicos según la invención incluyen:



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

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

Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canfosulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico, y ácido undecilénico.

Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir en formas de ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

El término solvato comprende las formas de adición de disolvente así como sus sales, que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar. Ejemplos de tales formas de adición de disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, y similares.

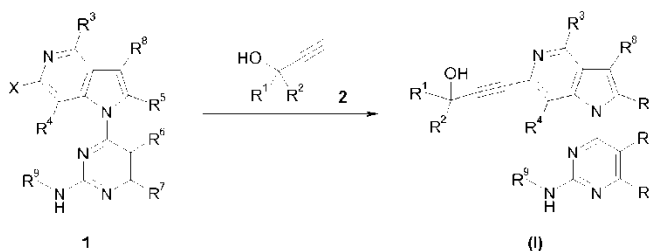
En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean naturales o sintéticamente producidos, ya sea en abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^2H (D), ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radiactivo es ^2H . En particular, los compuestos deuterados están destinados a ser incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Métodos de síntesis

Los compuestos de Fórmula (I) o ejemplos ilustrativos pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas solo pretenden representar ejemplos de la invención, y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

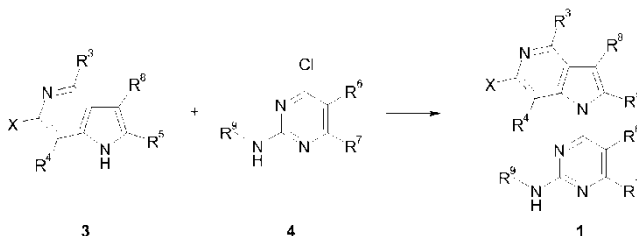
Aquí, el término “Me” significa metilo, “MeOH” significa metanol, “EtOAc” significa acetato de etilo, “EtOH” significa etanol, “THF” significa tetrahidrofurano, “iPr” significa isopropilo, “ Cs_2CO_3 ” significa carbonato de cesio, “CuI” significa yoduro de cobre (I), “NaH” significa hidruro de sodio, “DIC” significa diisopropil-carbodiimida, “DCC” significa diciclohexilcarbodiimida, “BuOH” significa n-butanol, “DCM” significa diclorometano, “DMF” significa N,N-dimetilformamida, “NMP” significa N-metil-2-pirrolidona, “ Et_3N ” significa trietilamina, “ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ” significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio, “BOC” o “Boc” significa t-butoxicarbonilo, “TFA” significa ácido trifluoroacético.

Esquema 1



5 El Esquema 1 ilustra métodos de preparación de compuestos de fórmula (I), en la que R¹-R⁹ son como se definen en la Fórmula (I). Un azaindol de Fórmula 1, en la que X es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo cloro o bromo, puede hacerse reaccionar con un alquino de Fórmula 2 bajo condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio, usando, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), CuI y una base tal como Et₃N en acetonitrilo, con calentamiento, para proporcionar compuestos de Fórmula (I). Alquinos de Fórmula 2 están disponibles comercialmente, o pueden prepararse por métodos conocidos.

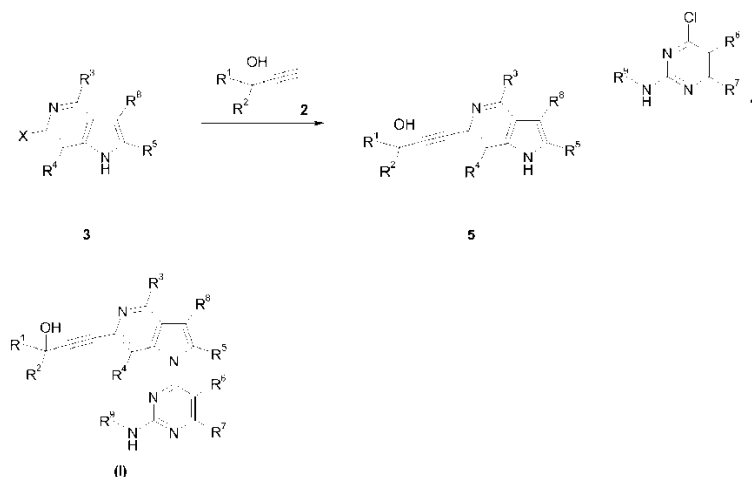
Esquema 2



10 El Esquema 2 ilustra métodos para preparar intermedios de Fórmula 1, en la que R³-R⁹ son como se definen en la Fórmula (I), y X es como se define anteriormente. Un azaindol de Fórmula 3 puede hacerse reaccionar con una 4-cloropirimidina apropiada de Fórmula 4 bajo catálisis ácida, tal como por ejemplo ácido *p*-toluenosulfónico en dioxano, bajo calentamiento, para producir una aminopirimidina de Fórmula 1. Alternativamente, un azaindol de Fórmula 3 puede hacerse reaccionar con una 4-cloropirimidina de Fórmula 4 bajo catálisis básica, tal como por ejemplo carbonato de cesio (Cs₂CO₃) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), bajo calentamiento, o NaH en *N,N*-dimetilformamida (DMF), para producir una aminopirimidina de Fórmula 1. Las 4-cloropirimidinas de Fórmula 4 están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos.

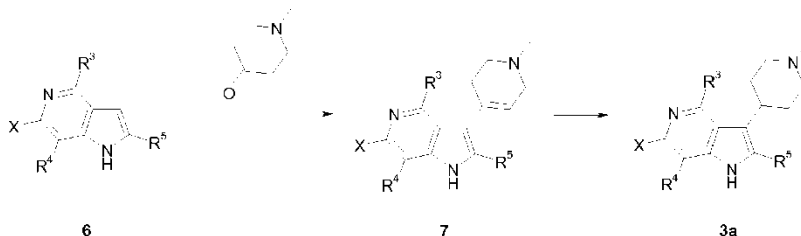
20 Los intermedios adicionales de Fórmula 1 se pueden preparar a partir de otros intermedios de Fórmula 1 por elaboración de grupos funcionales presentes. Tal elaboración incluye, pero no se limita a, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, amidación y deshidratación. Dichas transformaciones pueden requerir en algunos casos el uso de grupos protectores.

Esquema 3



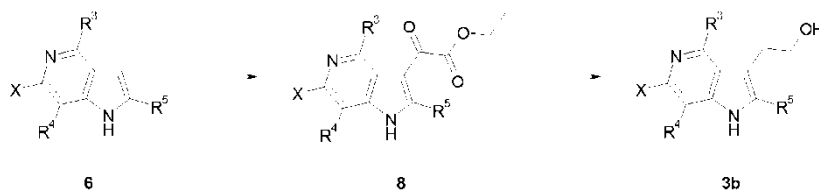
El Esquema 3 ilustra un método alternativo para preparar compuestos de Fórmula (I), en la que R¹-R⁹ son como se definen en la Fórmula (I). Un azaindol de Fórmula 3 puede hacerse reaccionar con un alquino de Fórmula 2 bajo condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio, usando por ejemplo Pd(PPh₃)₄, CuI y una base tal como Et₃N en acetonitrilo, con calentamiento, para producir un alcohol de Fórmula 5. Un alcohol de Fórmula 5 puede hacerse reaccionar con una 4-cloropirimidina de Fórmula 4 bajo catálisis básica, tal como por ejemplo Cs₂CO₃ en NMP, bajo calentamiento, para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

Esquema 4



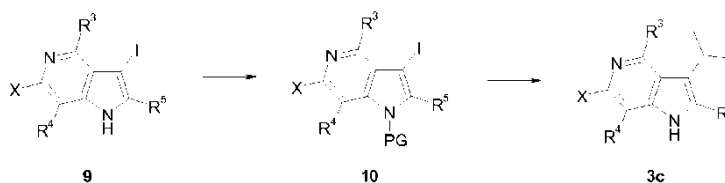
El Esquema 4 ilustra un método para preparar intermedios de Fórmula 3a, en la que R⁸ es *N*-metilpiperidin-4-ilo, como se define en la Fórmula (I). Un azaindol de Fórmula 6 puede ser alquilado con *N*-metil-piperidinona en condiciones básicas, por ejemplo empleando hidróxido de potasio, en un disolvente adecuado tal como MeOH (metanol), con calentamiento, para producir un alqueno de Fórmula 7. Un alqueno de Fórmula 7 se puede hidrogenar entonces, por ejemplo, empleando platino sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente adecuado tal como EtOH (etanol), para producir un intermedio de Fórmula 3a.

Esquema 5



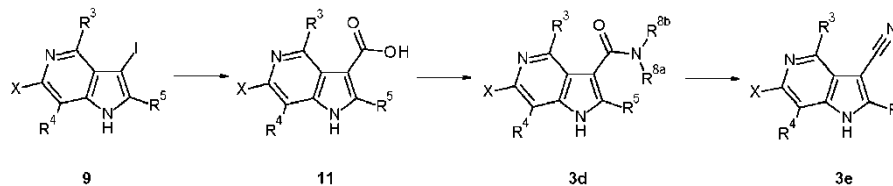
El Esquema 5 ilustra un método para preparar intermedios de Fórmula 3b, en la que R⁸ es (CH₂)₂OH, como se define en la Fórmula (I). Un azaindol de Fórmula 6 puede acilarse bajo catálisis de ácido de Lewis, por ejemplo empleando cloruro de aluminio y tratando con cloroacetato de etilo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM), con la posterior adición de MeOH para producir un cetoeséster de Fórmula 8. Un cetoeséster de Fórmula 8 puede hacerse reaccionar con un agente reductor, por ejemplo empleando complejo de borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF), con calentamiento opcional, para producir intermedios de Fórmula 3b.

Esquema 6



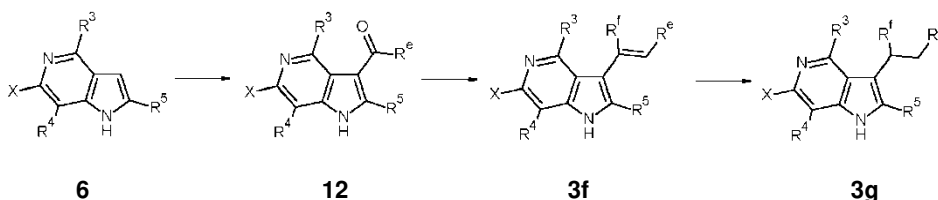
El Esquema 6 ilustra un método para preparar intermedios de Fórmula 3c, en la que R⁸ es *i*Pr, como se define en la Fórmula (I). Un 3-yodo-5-azaindol de Fórmula 9 puede protegerse con un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo *p*-toluenosulfonilo, para producir un azaindol de Fórmula 10. El grupo yodo en un azaindol de Fórmula 10 puede hacerse reaccionar con éster de pinacol de ácido isopropenilborónico en condiciones de acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio, usando, por ejemplo, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano, una base tal como Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado tal como dioxano, con calentamiento, para producir un intermedio de Fórmula 3c.

Esquema 7



El Esquema 7 ilustra métodos para preparar intermedios de Fórmula 3d y 3e, en las que R^3 - R^5 , R^{8a} y R^{8b} son como se definen en la Fórmula (I). La carbonilación catalizada por paladio de un 3-yodo-5-azaindolo de Fórmula 9 proporciona un ácido carboxílico de Fórmula 11. Un ácido carboxílico de Fórmula 11 se puede convertir en un intermedio de Fórmula 3d mediante los métodos habituales de preparación de amidas, tal como la conversión en un haluro de acilo, seguido de reacción con una amina, o mediante el acoplamiento directo con una amina usando un agente de acoplamiento tal como DIC (diisopropil-carbodiimida) o DCC (diciclohexilcarbodiimida). Amidas de Fórmula 3d, en la que R^{8a} y R^{8b} son hidrógeno, se pueden hacer reaccionar con anhídrido trifluoroacético, con una base adecuada tal como Et_3N , en un disolvente adecuado tal como DCM, para producir un nitrilo de Fórmula 3e.

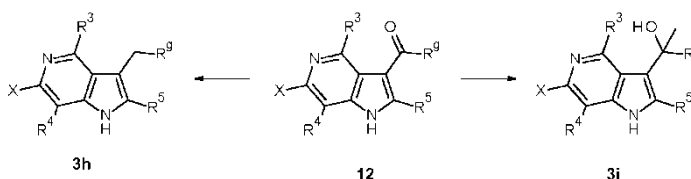
Esquema 8



potencialmente mezcla E/Z

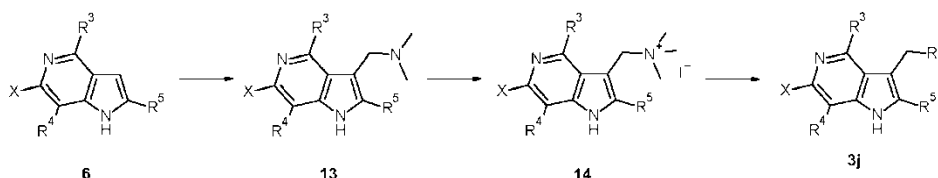
El Esquema 8 ilustra métodos para preparar intermedios de Fórmula 3f y 3g, en las que R^3 - R^5 son como se definen en la Fórmula (I), y R^f y R^e son hidrógeno o alquilo (dentro de los límites del alcance). Los 5-azaindoles de Fórmula 6 se pueden convertir en una aril cetona de Fórmula 12 por reacción con un haluro o anhídrido de acilo. Una aril cetona de Fórmula 12 se puede hacer reaccionar con iluros de fosonio/fosfonato para dar alquenos de Fórmula 3f, potencialmente como una mezcla de isómeros. Los alquenos de Fórmula 3f se pueden hidrogenar entonces, por ejemplo empleando platino sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente adecuado tal como MeOH, para producir alcanos de Fórmula 3g.

Esquema 9



El Esquema 9 ilustra métodos para preparar intermedios de Fórmula 3h y 3i, en las que R^3 - R^5 son como se definen en la Fórmula (I), y R^9 es hidrógeno o alquilo (dentro de los límites del alcance). Un intermedio de Fórmula 12 puede hacerse reaccionar con un agente reductor, por ejemplo empleando trietilsilano, en condiciones ácidas, por ejemplo con TFA, que tras la posterior adición de amoníaco produce un azaindolo de Fórmula 3h. Un intermedio de Fórmula 12 también se puede hacer reaccionar con reactivos de Grignard, por ejemplo empleando bromuro de metilmagnesio en un disolvente adecuado tal como THF y/o tolueno, para producir un alcohol de Fórmula 3i.

Esquema 10



El Esquema 10 ilustra un método para preparar intermedios de Fórmula 3j, en la que R³-R⁵ son como se definen en la Fórmula (I), y R^h es por ejemplo ciano u OR^{8f}. Un 6-bromo-5-azaindol de Fórmula 6 puede hacerse reaccionar con hidrocloreuro de dimetilamina y paraformaldehído, en un disolvente adecuado tal como BuOH (n-butanol), con calentamiento, para producir un azaindol de Fórmula 13. En algunos casos en los que el disolvente empleado es nucleófilo, por ejemplo MeOH y BuOH, es posible obtener azaindoles de Fórmula 3j directamente de un 6-bromo-5-azaindol de Fórmula 6. Una dimetilamina de Fórmula 13 puede hacerse reaccionar con agentes alquilantes, por ejemplo yoduro de metilo, en un disolvente adecuado tal como THF, para producir sales de amonio cuaternario de Fórmula 14. Un azaindol de Fórmula 14 se puede someter entonces a reacción con una variedad de nucleófilos, por ejemplo cianuro de sodio, en un disolvente adecuado tal como DMF, para producir azaindoles de Fórmula 3j.

Los intermedios adicionales de Fórmula 3 se pueden preparar a partir de otros intermedios de Fórmula 3 por elaboración de grupos funcionales presentes. Tal elaboración incluye, pero no se limita a, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, amidación y deshidratación.

Se apreciará que, cuando existan grupos funcionales apropiados, los compuestos de diversas Fórmulas o cualesquiera intermedios usados en su preparación pueden derivatizarse adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos estándar empleando reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Los enfoques de sustitución particulares incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y de acoplamiento.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas por medio de álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas puras estereoquímicamente isoméricas también pueden derivarse de las formas puras estereoquímicamente isoméricas correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección la determina fácilmente un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando los métodos generales ilustrados aquí.

Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocida como MAP3K14). Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos que incluyen obesidad y diabetes, y trastornos autoinmunes. En particular, los compuestos según la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento de una neoplasia hematológica o tumor sólido. En una realización específica, dicha neoplasia hematológica se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma difuso de células B grandes, y linfoma de células del manto. En otra realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma, y cáncer de pulmón no microcítico.

Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico y carcinomas de pulmón no microcíticos, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal), cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer de hipófisis, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto), leucemia/linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome

mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimatoso (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o el sarcoma de Kaposi.

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

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

La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención, para uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF- κ B en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la cinasa inductora de NF- κ B. También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF- κ B en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la cinasa inductora de NF- κ B.

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

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

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, la descripción proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

Por lo tanto, la descripción también incluye un método para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto según la invención a un paciente que lo necesite.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener actividad terapéutica, y que esta cantidad varía, *entre otros*, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y la condición del paciente. En general, la cantidad de un compuesto de la presente invención que se administrará como agente terapéutico para tratar los trastornos a los que se hace referencia aquí será determinada caso por caso por un médico tratante.

Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad terapéutica diaria eficaz a partir de los resultados del ensayo presentados a continuación. Una cantidad terapéutica diaria eficaz sería de alrededor de 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 15 mg/kg, más preferiblemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, incluso más preferiblemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg, lo más preferible de alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también referido aquí como el ingrediente

activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico puede variar caso por caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir la administración del ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro ingestas por día. En estos métodos de tratamiento según la descripción, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Como se describe a continuación aquí, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar los trastornos mencionados en este documento. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Si bien es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: Preparaciones Farmacéuticas y su Fabricación). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria, adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un aerosol nasal, colirios, o mediante una crema, gel, champú, o similares. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa, o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión, y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos los cuales no causan ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, por ejemplo como un parche transdérmico, como unción puntual, o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de unidad de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas, y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los presentes compuestos pueden usarse para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un aerosol nasal, colirios, o mediante una crema, gel, champú, o similares. Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral. La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) usado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección que se está tratando, de la edad, peso, sexo, extensión del trastorno, y condición física general del paciente particular, así como otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contiene un compuesto según la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto según la presente invención y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto según la presente invención y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, pero no se limitan a:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas unidas a proteínas de paclitaxel (Abraxane™), o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán hcl;
- inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido, o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo vinblastina, vincristina, o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes, tales como la mostaza nitrogenada o la nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbina, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo daunorrubicina, doxorrubicina, opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
- moléculas que se dirigen contra el receptor de IGF-1, por ejemplo picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo trastuzumab (anticuerpo anti-HER2), rituximab (anti-CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de aromatasas, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes diferenciadores, tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico, y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo acutano;
- inhibidores de ADN metil transferasa, por ejemplo azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo clofarabina, aminopterin, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;

- agentes de unión a tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasas de múltiples dianas), inhibidores de mTOR), por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- 5 - inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo butirato de sodio, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostat, tricostatina A, vorinostat;
- inhibidores de la ruta de ubiquitina-proteasoma, por ejemplo PS-341, MLN. 41 o bortezomib;
- 10 - Yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;
- inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes, por ejemplo aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- 15 - inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido arsénico;
- asparaginasa;
- 20 - esteroides, por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- 25 - miméticos de BH3, por ejemplo ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos de factores estimuladores de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo, darbepoetina alfa); interleucina 11; oprelvekina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;
- 30 - un inhibidor esteroideo de citocromo P450 17 alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.

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

El uno o más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias), o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sea suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos, y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación, dependerán del otro agente medicinal particular y compuesto de la presente invención que se administre, su vía de administración, el tumor particular que está siendo tratado, y el hospedante particular que está siendo tratado. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente el método y el orden de administración óptimos y las cantidades y el régimen de dosificación usando métodos convencionales y en vista de la información aquí expuesta.

- La persona experta en la técnica puede determinar la relación en peso del compuesto según la presente invención y el uno o más agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular según la invención y del otro agente o agentes anticancerígenos usados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico 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 oscilar 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.
- El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 50 a 400 mg/m², particularmente para cisplatino en una dosis de alrededor de 75 mg/m² y para carboplatino en alrededor de 300 mg/m² por curso de tratamiento.
- El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 75 a 250 mg/m², particularmente para paclitaxel en una dosis de alrededor de 175 a 250 mg/m² y para docetaxel en alrededor de 75 a 150 mg/m² por curso de tratamiento.
- El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosis de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 1 a 300 mg/m², particularmente para irinotecán en una dosis de alrededor de 100 a 350 mg/m² y para topotecán en alrededor de 1 a 2 mg/m² por curso de tratamiento.
- El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 50 a 250 mg/m², particularmente para etopósido en una dosis de alrededor de 35 a 100 mg/m² y para tenipósido en alrededor de 50 a 250 mg/m² por curso de tratamiento.
- El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de alrededor de 3 a 12 mg/m², para vincristina en una dosis de alrededor de 1 a 2 mg/m², y para vinorelbina en una dosis de alrededor de 10 a 30 mg/m² por curso de tratamiento.
- El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 700 a 1500 mg/m², particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m², para gemcitabina en una dosis de alrededor de 800 a 1200 mg/m², y para capecitabina en alrededor de 1000 a 2500 mg/m² por curso de tratamiento.
- Los agentes alquilantes tal como la mostaza nitrogenada o la nitrosourea se administran ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m², particularmente para ciclofosfamida en una dosis de alrededor de 100 a 500 mg/m², para clorambucilo en una dosis de alrededor de 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una dosis de alrededor de 150 a 200 mg/m², y para lomustina en una dosis de alrededor de 100 a 150 mg/m² por curso de tratamiento.
- El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 15 a 60 mg/m², particularmente para doxorubicina en una dosis de alrededor de 40 a 75 mg/m², para daunorrubicina en una dosis de alrededor de 25 a 45 mg/m², y para idarrubicina en una dosis de alrededor de 10 a 15 mg/m² por curso de tratamiento.
- El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosis de alrededor de 1 a 100 mg diarios, dependiendo del agente particular y la condición a tratar. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferiblemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de alrededor de 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de alrededor de 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de alrededor de 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de alrededor de 60 mg una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de alrededor de 25 mg una vez al día.
- Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosis de alrededor de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, particularmente 2 a 4 mg/m² por curso de tratamiento. Estas dosis pueden administrarse, por ejemplo, una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que pueden repetirse, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.
- Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

- 5 Aquí, el término "Ac" significa acetilo, "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio, "DCM" significa diclorometano, "DMAP" significa *N,N*-dimetilpiridin-4-amina, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "Et₂O" significa éter dietílico, "Et₃N" significa trietilamina, "EtOAc" significa acetato de etilo, "HATU" significa hexafluorofosfato de (dimetilamino)-*N,N*-dimetil(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metaniminio, "HOBt" significa *N*-hidroxibenzotriazol, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de altas prestaciones, "LCMS" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "MeOH" significa metanol, "NMP" significa *N*-metil-2-pirrolidona, "R_t" significa tiempo de retención, "THF" significa tetrahidrofurano, "UPLC" significa cromatografía de líquidos de ultraprestaciones, "LC" significa cromatografía de líquidos, "ISOLUTE® SCX-2 SPE" significa columna intercambiadora catiónica fuerte de ácido propilsulfónico de sílice ISOLUTE®, "BEH" significa híbrido de etilsiloxano/sílice en puente, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "EtOH" significa etanol, "min" significa minuto, "HCl" significa ácido clorhídrico, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, Celite® significa tierra de diatomeas, y "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio.

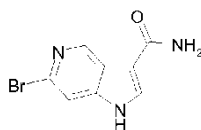
En las estructuras de los intermedios y los compuestos de la presente invención, el deuterio (²H) está representado por el símbolo químico D.

- 20 Cuando en los Ejemplos a continuación, los intermedios o compuestos se prepararon según el protocolo de reacción de un Ejemplo completamente descrito, esto significa que el intermedio o compuesto se preparó mediante un protocolo de reacción análogo (pero no necesariamente idéntico) como el Ejemplo mencionado.

Preparación de intermedios

Ejemplo A1

a) Preparación del intermedio 1



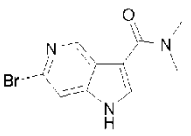
- 25 Una suspensión agitada de ácido 6-bromo-1H-pirroló[3,2-*c*]piridin-3-carboxílico (0,50 g, 2,07 mmoles) en DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente se trató con HATU (0,95 g, 2,49 mmoles), HOBt (0,34 g, 2,49 mmoles) y Et₃N (1,1 ml, 7,24 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió amoníaco 7,0 M en metanol (0,90 ml, 6,30 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se trituró con Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido crema (0,21 g, 41%).

LCMS (Método C): R_t = 1,54 min, m/z [M+H]⁺ = 240/242

Los intermedios 2 a 3 se prepararon según el protocolo de reacción del intermedio 1 (Ejemplo A1) usando los materiales de partida apropiados (Tabla 1).

- 35 Tabla 1:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
2		a) Ácido 6-bromo-1H-pirroló[3,2- <i>c</i>]piridin-3-carboxílico b) Metilamina	R _t = 1,73 min, m/z [M+H] ⁺ = 254/256 (Método C)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
3		a) Ácido 6-bromo-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-3-carboxílico b) Dimetilamina	$R_t = 1,87$ min, m/z $[M+H]^+ = 268/270$ (Método C)

Ejemplo A2

a) Preparación de los intermedios 4 y 5

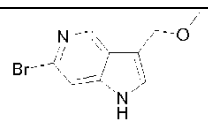


- 5 Una disolución agitada de 6-bromo-5-azaindól (0,50 g, 2,54 mmoles) y hidrocloreto de dimetilamina (0,23 g, 2,80 mmoles) en 1-butanol (10 ml) a temperatura ambiente se trató con paraformaldehído (0,084 g, 2,80 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 g), lavando con MeOH, seguido de elución con amoníaco 2,0 M en MeOH. La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2,0 M en MeOH y DCM (0:1 a 1:4 en volumen), proporcionó el intermedio 4 como un sólido blanco (0,23 g, 35%) e intermedio 5 como un sólido blanco (0,37 g, 51%).

Intermedio 4: LCMS (Método C): $R_t = 0,50$ min, m/z $[M+H]^+ = 254/256$ Intermedio 5: LCMS (Método C): $R_t = 2,85$ min, m/z $[M+H]^+ = 283/285$

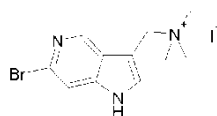
- 15 El intermedio 6 se preparó según el protocolo de reacción del Ejemplo A2 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 2).

Tabla 2:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
6		a) 6-bromo-5-azaindól b) metanol	$R_t = 1,64$ min, m/z $[M+H]^+ = 241/243$ (Método B)

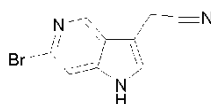
Ejemplo A3

a) Preparación del intermedio 7



- 20 Una disolución agitada del intermedio 4 (0,21 g, 0,83 mmoles) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se trató con yodometano (108 μ l, 1,74 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (0,24 g, 100%).

b) Preparación del intermedio 8



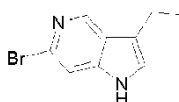
25

Una disolución agitada del intermedio 7 (0,28 g, 0,35 mmoles) en DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente se trató con cianuro de sodio (0,034 g, 0,69 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 g), lavando con metanol, seguido de elución con amoníaco 2,0 M en MeOH para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (0,13 g, 54%).

5 LCMS (Método D): $R_t = 1,65$ min, $m/z [M+H]^+ = 236/238$

Ejemplo A4

a) Preparación del intermedio 9

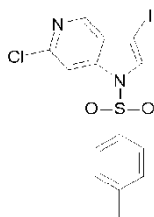


10 Una disolución agitada de 1-(6-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-etanona (0,06 g, 0,25 mmoles) en TFA (0,28 ml, 3,78 mmoles) a temperatura ambiente se trató con trietilsilano (0,44 ml, 2,75 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 19 horas. La mezcla se trató con una alícuota adicional de trietilsilano (80 μ l, 1,10 mmoles), y se agitó durante 7 horas. La mezcla se diluyó con agua, se neutralizó con disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y DCM (0:1 a 1:4 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,024 g, 42%).

15 LCMS (Método D): $R_t = 1,87$ min, $m/z [M+H]^+ = 225/227$

Ejemplo A5

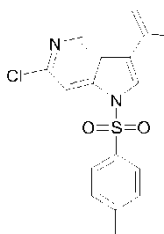
a) Preparación del intermedio 10



20 Una disolución agitada de 6-cloro-3-yodo-5-azaindol (1,00 g, 3,56 mmoles) en DMF (35 ml) a 0°C se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,17 g, 4,31 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, la mezcla se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,75 g, 3,95 mmoles), después se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante adición de agua, después se repartió entre EtOAc y disolución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 6:4 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,18 g, 76%).

25 LCMS (Método B): $R_t = 4,19$ min, $m/z [M+H]^+ = 433/435$

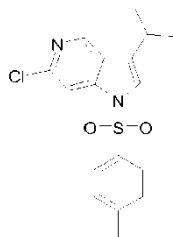
b) Preparación del intermedio 11



30 Una suspensión agitada de intermedio 10 (0,40 g, 0,92 mmoles), éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (0,24 ml, 1,29 mmoles), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,04 g, 0,05 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,90 g, 2,76 mmoles) en dioxano (8,0 ml) y agua (2,0 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 4:6 en volumen), para proporcionar el producto deseado como una espuma de color amarillo pálido (0,26 g, 80%).

LCMS (Método C): $R_t = 4,33$ min, $m/z [M+H]^+ = 347/349$

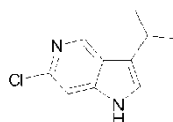
c) Preparación del intermedio 12



5 Una disolución de intermedio 11 (0,26 g, 0,74 mmoles) en metanol (5,0 ml) y EtOAc (15 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se trató con óxido de platino (IV) (0,05 g, 0,22 mmoles), y el producto resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró a *vacío* para proporcionar el producto deseado como un aceite marrón (0,26 g, 99%).

LCMS (Método B): $R_t = 4,27$ min, $m/z [M+H]^+ = 349/351$

d) Preparación del intermedio 13

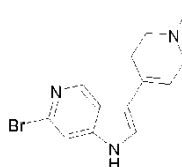


10 Una disolución de intermedio 12 (0,26 g, 0,75 mmoles) en metanol (20 ml) y THF (5,0 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 0,86 ml, 3,75 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante adición de HCl acuoso 1,0 M, y se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y concentrado a *vacío* para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (0,15 g, 99%).

15 LCMS (Método B): $R_t = 2,45$ min, $m/z [M+H]^+ = 195/197$

Ejemplo A6

a) Preparación del intermedio 14

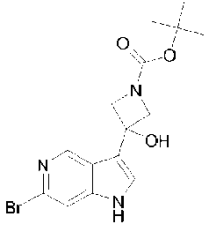
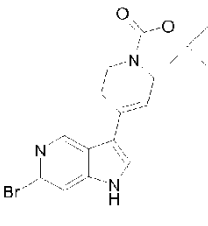
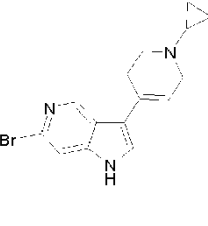
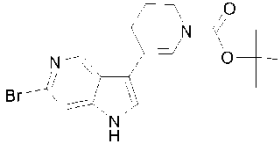


20 Una disolución agitada de 6-bromo-5-azaindol (3,00 g, 15,2 mmoles) en metanol (60 ml) a temperatura ambiente se trató con hidróxido de potasio en polvo (3,41 g, 60,8 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se trató con *N*-metil-piperidinona (3,45 g, 30,5 mmoles), y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró a *vacío*, y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a *vacío*. La trituración del residuo con Et_2O proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (2,40 g, 54%).

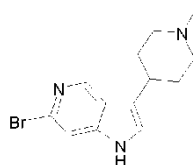
25 LCMS (Método C): $R_t = 0,83$ min, $m/z [M+H]^+ = 292/294$

Los intermedios 61 a 63 y 96 se prepararon según el protocolo de reacción del intermedio 14 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 3).

Tabla 3:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
61		a) 6-bromo-5-azaindol b) éster <i>tert</i> -butílico del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico	$R_t = 2,60$ min, m/z $[M+H]^+$ = 368/370 (Método C)
62		a) 6-bromo-5-azaindol b) éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico	$R_t = 3,21$ min, m/z $[M+H]^+$ = 378/380 (Método D)
63		a) 6-bromo-5-azaindol b) 1-ciclopropil-piperidín-4-ona	$R_t = 1,40$ min, m/z $[M+H]^+$ = 318/320 (Método C)
96		a) 6-bromo-5-azaindol b) éster <i>tert</i> -butílico del ácido 3-oxo-piperidín-1-carboxílico	$R_t = 3,50$ min, m/z $[M+H]^+$ = 378/380 (Método B)

b) Preparación del intermedio 15

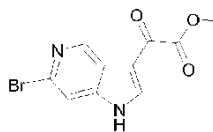


- 5 Una disolución agitada del intermedio 14 (2,40 g, 8,21 mmoles) en etanol (150 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se trató con platino (5% sobre carbón, 0,25 g), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:20 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (1,63 g, 67%).

LCMS (Método B): $R_t = 0,86$ min, m/z $[M+H]^+$ = 294/296

10 **Ejemplo A7**

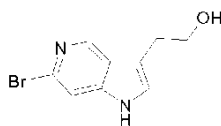
a) Preparación del intermedio 16



5 Una suspensión agitada de 6-bromo-5-azaindol (0,60 g, 3,05 mmoles) en DCM (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se trató con cloruro de aluminio (2,02 g, 15,2 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con cloroacetato de etilo (1,7 ml, 15,2 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas. La mezcla se trató gota a gota con MeOH (1,0 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró después a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:50 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (0,27 g, 32%).

10 LCMS (Método C): R_t= 2,49 min, m/z [M+H]⁺ = 283/285

b) Preparación del intermedio 17

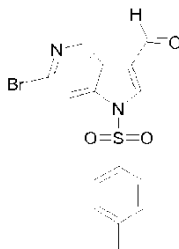


15 Una suspensión agitada del intermedio 16 (0,27 g, 0,97 mmoles) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente se trató con complejo de borano - sulfuro de dimetilo 2,0 M en THF (1,9 ml, 3,80 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 65°C por 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 g), lavando con MeOH, seguido de elución con amoníaco 2,0 M en MeOH, para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (0,07 g, 30%).

LCMS (Método C): R_t= 0,89 min, m/z [M+H]⁺ = 241/243

20 Ejemplo A8

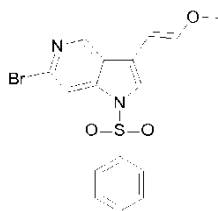
a) Preparación del intermedio 18



25 Una disolución agitada de 6-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-carboxaldehído (15,0 g, 66,7 mmoles) en DMF (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 3,20 g, 80,0 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (14,0 g, 73,3 mmoles), y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante adición de agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con agua y Et₂O, y seca *a vacío* para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (22,7 g, 90%).

LCMS (Método B): R_t= 3,48 min, m/z [M+H]⁺ = 379/381

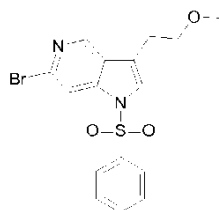
30 b) Preparación del intermedio 19



Una disolución agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,27 g, 3,70 mmoles) en THF (30 ml) bajo nitrógeno a -60°C se trató gota a gota con una disolución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexanos (2,3 ml, 3,70 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a -60°C y se trató con el intermedio 18 (0,70 g, 1,85 mmoles). La suspensión resultante se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 6:4 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0,40 g, 54%).

LCMS (Método B): $R_t = 4,06$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407/409$

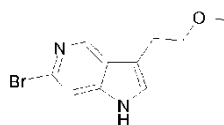
c) Preparación del intermedio 20



Una suspensión agitada del intermedio 19 (0,36 g, 0,89 mmoles) en EtOAc (30 ml) y MeOH (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se trató con platino (5% sobre carbón, 0,17 g), y la mezcla resultante se agitó durante 36 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (0,20 g, 53%).

LCMS (Método B): $R_t = 3,89$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409/411$

d) Preparación del intermedio 21

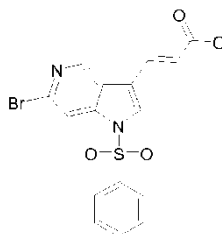


Una disolución agitada del intermedio 20 (0,20 g, 0,48 mmoles) en MeOH (7,0 ml) y THF (3,0 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 1,0 ml, 4,37 mmoles), y el producto resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró *a vacío*, y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío* para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,12 g, 100%).

LCMS (Método B): $R_t = 1,78$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 255/257$

25 Ejemplo A9

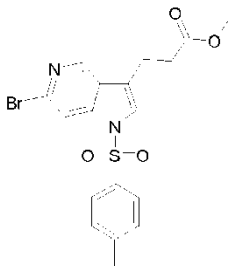
a) Preparación del intermedio 22



Una suspensión agitada del intermedio 18 (1,73 g, 4,56 mmoles) en MeOH (75 ml) a temperatura ambiente se trató con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (1,83 g, 4,18 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 1:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,82 g, 92%).

LCMS (Método C): $R_t = 4,10$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435/437$

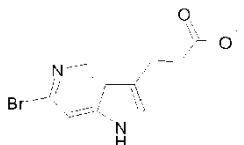
b) Preparación del intermedio 23



5 Una suspensión agitada del intermedio 22 (2,11 g, 4,84 mmoles) en DCM (60 ml) y MeOH (20 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se trató con platino (5% sobre carbón, 0,60 g), y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,195 g, 53%).

LCMS (Método C): $R_t = 3,94$ min, $m/z [M+H]^+ = 437/439$

c) Preparación del intermedio 24

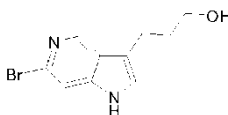


10 Una disolución agitada del intermedio 23 (0,58 g, 1,34 mmoles) en MeOH (21 ml) y THF (7,0 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 3,1 ml, 13,4 mmoles), y el producto resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío* para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,33 g, 87%).

15

LCMS (Método B): $R_t = 2,01$ min, $m/z [M+H]^+ = 283/285$

d) Preparación del intermedio 25



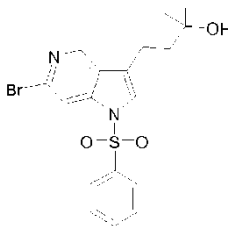
20 Una disolución agitada del intermedio 24 (0,33 g, 1,17 mmoles) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con tetraborohidruro de litio 2,0 M en THF (2,34 ml, 4,68 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 36 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:10 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,11 g, 36%).

25

LCMS (Método B): $R_t = 1,51$ min, $m/z [M+H]^+ = 255/257$

Ejemplo A10

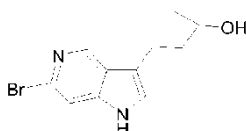
a) Preparación del intermedio 26



5 Una disolución agitada del intermedio 23 (0,28 g, 0,64 mmoles) en THF (11 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio 1,4 M en una mezcla de THF y tolueno (2,3 ml, 3,2 mmoles), y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detuvo con agua, y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío* para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (0,26 g, 92%).

LCMS (Método B): R_t= 3,74 min, m/z [M+H]⁺ = 437/439

b) Preparación del intermedio 27

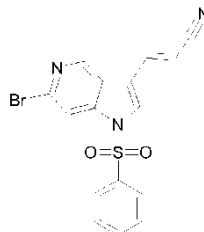


10 Una disolución agitada del intermedio 26 (0,26 g, 0,59 mmoles) en MeOH (7,0 ml) y THF (3,0 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 1,3 ml, 5,85 mmoles), y el producto resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío* para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,17 g, 99%).

LCMS (Método B): R_t= 1,90 min, m/z [M+H]⁺ = 283/285

15 Ejemplo A11

a) Preparación del intermedio 28



20 Una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,08 g, 1,95 mmoles) en THF (9,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se trató con una disolución de cianometilfosfonato de dietilo (0,34 g, 1,90 mmoles) en THF (1,0 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se trató en porciones con el intermedio 18 (0,51 g, 1,35 mmoles), y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se diluyó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío*. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0,67 g, 93%).

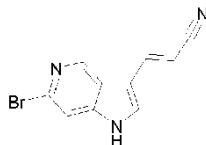
25 LCMS (Método C): R_t= 3,98 min, m/z [M+H]⁺ = 402/404

El intermedio 77 se preparó según el protocolo de reacción del intermedio 28 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 4).

Tabla 4:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
77		a) cianometilfosfonato de dietilo b) Intermedio 31	R _t = 4,02 min, m/z [M+H] ⁺ = 416/418 (Método B)

b) Preparación del intermedio 29



5 Una suspensión de intermedio 28 (0,15 g, 0,37 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,37 g, 1,12 mmoles) en MeOH (3,0 ml) y THF (6,0 ml) se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. La trituración del residuo con Et₂O proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0,093 g, 99%).

LCMS (Método C): $R_t = 2,61$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248/250$

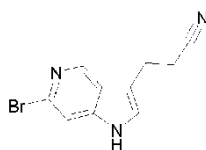
10 Los intermedios 64 y 65 se prepararon según el protocolo de reacción del intermedio 29 usando el material de partida apropiado (Tabla 5).

Tabla 5:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
64		Intermedio 77	$R_t = 2,60$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262/264$ (Método C)
65		Intermedio 80	$R_t = 2,66$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265/267$ (Método C)

Ejemplo A12

a) Preparación del intermedio 30

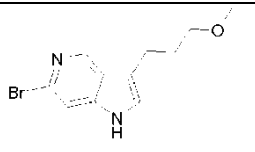


15 Una mezcla de intermedio 29 (0,12 g, 0,48 mmoles), platino (5% sobre carbón, 0,01 g) y EtOH (5,0 ml) en una atmósfera de hidrógeno (2 bares) se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. La trituración del residuo con Et₂O proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (0,134 g, 63%).

20 LCMS (Método C): $R_t = 1,71$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250/252$

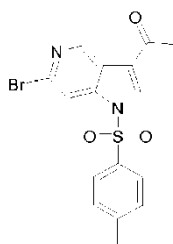
El intermedio 66 se preparó según el protocolo de reacción del intermedio 30 usando el material de partida apropiado (Tabla 6).

Tabla 6:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
66		Intermedio 65	$R_t = 1,99$ min, m/z $[M+H]^+ = 269/271$ (Método C)

Ejemplo A13

a) Preparación del intermedio 31

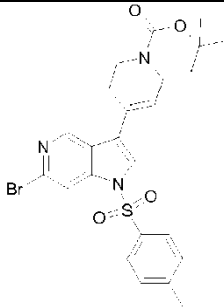


- 5 Una disolución agitada de 3-acetil-6-bromo-5-azaindole (0,72 g, 3,01 mmoles), DMAP (7 mg, 0,06 mmoles), diisopropiltilamina (1,2 ml, 6,60 mmoles) en DCM (35 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,69 g, 3,60 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y EtOAc (0:1 a 8:2 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (1,06 g, 89%).

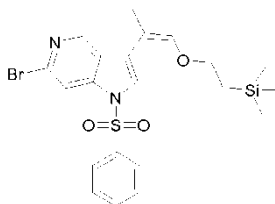
- 10 LCMS (Método D): $R_t = 3,66$ min, m/z $[M+H]^+ = 393/395$

El intermedio 68 se preparó según el protocolo de reacción del intermedio 31 usando el material de partida apropiado (Tabla 7).

Tabla 7:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
68		Intermedio 62	$R_t = 4,67$ min, m/z $[M+H]^+ = 532/534$ (Método C)

- 15 b) Preparación del intermedio 32

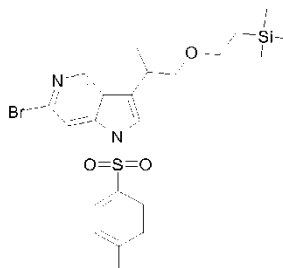


Una disolución agitada de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetiltrifenilfosfonio (0,86 g, 2,00 mmoles) en THF (22,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C se trató gota a gota con *n*-butil-litio 1,6 M en hexanos (1,3 ml, 2,10 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla se calentó a 0°C y se trató con el intermedio 31 (0,39

g, 1,00 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y salmuera, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (0,41 g, 74%).

5 LCMS (Método D): R_t= 4,92 min, m/z [M+H]⁺ = 507/509

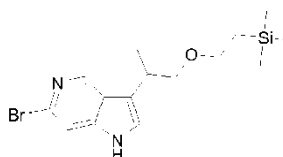
c) Preparación del intermedio 33



10 Una suspensión agitada del intermedio 32 (0,28 g, 0,55 mmoles) en EtOAc (15 ml) y MeOH (5,0 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se trató con platino (5% sobre carbón, 0,09 g), y la mezcla resultante se agitó durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 3:7 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,13 g, 47%).

LCMS (Método C): R_t= 5,05 min, m/z [M+H]⁺ = 509/511

d) Preparación del intermedio 34

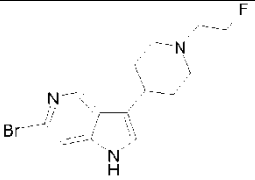


15 Una disolución de intermedio 33 (0,13 g, 0,26 mmoles) y metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 0,60 ml, 2,61 mmoles) en MeOH (7,0 ml) y THF (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío* para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,092 g, 99%).

20 LCMS (Método B): R_t= 3,83 min, m/z [M+H]⁺ = 355/357

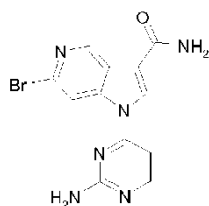
El intermedio 69 se preparó según el protocolo de reacción del intermedio 34 usando el material de partida apropiado (Tabla 8).

Tabla 8:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
69		Intermedio 85	R _t = 0,30 min, m/z [M+H] ⁺ = 326/328 (Método C)

25 Ejemplo A14

a) Preparación del intermedio 35



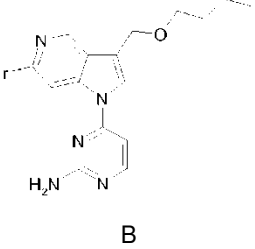
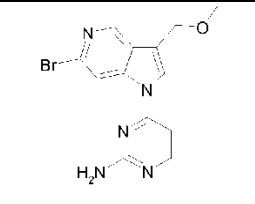
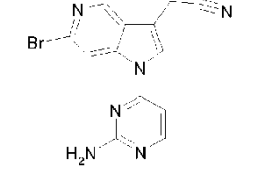
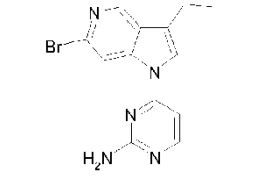
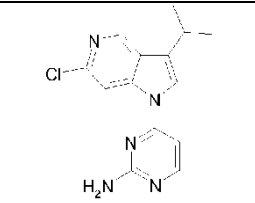
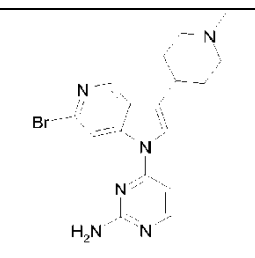
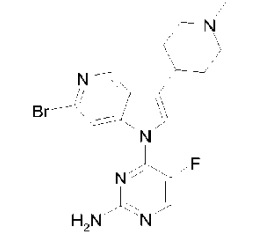
5 Una suspensión agitada de intermedio 1 (0,21 g, 0,87 mmoles), 2-amino-4-cloropirimidina (0,12 g, 0,96 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,56 g, 1,73 mmoles) en NMP (2,0 ml) se calentó a 125°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 g), lavando con MeOH, seguido de elución con amoniaco 2,0 M en MeOH. La purificación adicional por trituración con Et_2O proporcionó el producto deseado como un sólido beige (0,14 g, 48%).

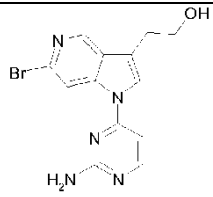
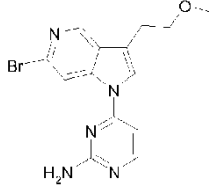
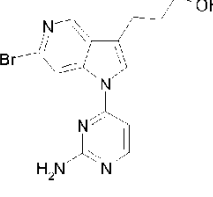
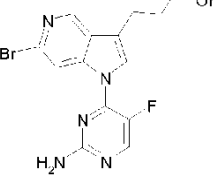
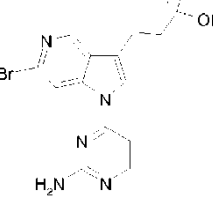
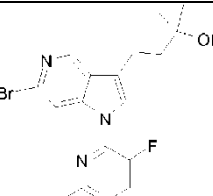
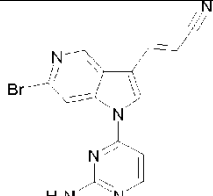
LCMS (Método C): $R_t = 1,94$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333/335$

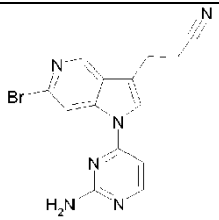
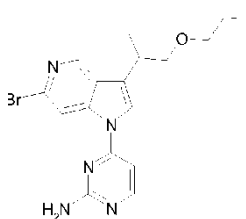
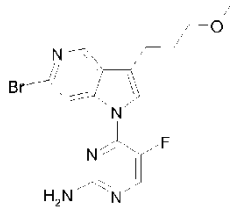
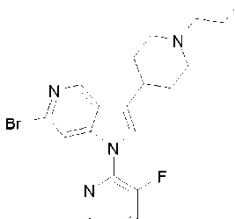
Los intermedios 36 a 41, 43 a 58, 70 y 71 se prepararon según el protocolo de reacción del intermedio 35 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 9).

10 Tabla 9:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
36		a) 6-Bromo-1H-pirroló[3,2-c]piridina b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,01$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290/292$ (Método C)
37		a) 6-Bromo-1H-pirroló[3,2-c]piridina b) 4-Cloro-N-metilpirimidin-2-amina	$R_t = 2,39$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304/306$ (Método B)
38		a) 6-Bromo-1H-pirroló[3,2-c]piridina b) 4,5-Dicloropirimidin-2-amina	$R_t = 2,88$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324/326/328$ (Método B)
39		a) 6-Bromo-1H-pirroló[3,2-c]piridina b) 4-Cloro-5-metilpirimidin-2-amina	$R_t = 2,38$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304/306$ (Método C)
40		a) 6-Bromo-1H-pirroló[3,2-c]piridina b) 4-Cloro-5-fluoropirimidin-2-amina	$R_t = 2,76$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308/310$ (Método A)
41		a) Intermedio 2 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,05$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347/349$ (Método C)

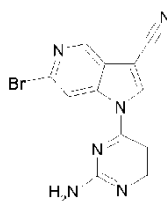
Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
43	 <p style="text-align: center;">B</p>	a) Intermedio 5 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,18 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 376/378$ (Método B)
44		a) Intermedio 6 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,11 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 334/336$ (Método B)
45		a) Intermedio 8 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 1,85 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 329/331$ (Método D)
46		a) Intermedio 9 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,24 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 318/320$ (Método D)
47		a) Intermedio 13 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,58 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 288/290$ (Método C)
48		a) Intermedio 15 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 1,56 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 387/389$ (Método C)
49		a) Intermedio 15 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 1,89 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 405/407$ (Método B)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
50		a) Intermedio 17 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 1,83 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 334/336$ (Método B)
51		a) Intermedio 21 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,18 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 348/350$ (Método B)
52		a) Intermedio 25 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 1,95 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 348/350$ (Método B)
53		a) Intermedio 25 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 2,52 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 366/368$ (Método B)
54		a) Intermedio 27 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,21 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 376/378$ (Método C)
55		a) Intermedio 27 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 2,82 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 394/396$ (Método B)
56		a) Intermedio 29 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 2,63 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 341/343$ (Método C)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
57		a) Intermedio 30 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 1,12 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 343/345$ (Método C)
58		a) Intermedio 34 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 3,81 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 448/450$ (Método C)
70		a) Intermedio 66 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 3,11 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 380/382$ (Método C)
71		a) Intermedio 69 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 1,91 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 437/439$ (Método C)

Ejemplo A15

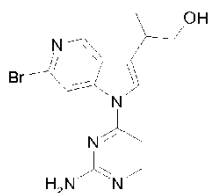
a) Preparación del intermedio 59



- 5 Una disolución agitada de intermedio 35 (0,25 g, 0,75 mmoles) y Et_3N (0,84 ml, 6,00 mmoles) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (0,42 ml, 3,00 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en MeOH (5,0 ml), se trató con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 g), lavando con MeOH, seguido de elución con amoníaco 2,0 M en MeOH para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón claro (0,082 g, 35%).
- 10

LCMS (Método C): $R_t = 2,63 \text{ min}$, $m/z [M+H]^+ = 315/317$ **Ejemplo A16**

- 15 a) Preparación del intermedio 60

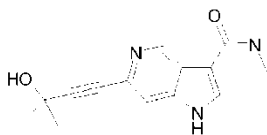


- 5 Una disolución del intermedio 58 (0,12 g, 0,26 mmoles) en disolución de HCl acuosa 12 M (1,0 ml) y MeOH (5,0 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 g), lavando con MeOH, seguido de elución con amoníaco 2,0 M en MeOH para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón claro (0,078 g, 85%).

LCMS (Método C): $R_t = 2,01$ min, $m/z [M+H]^+ = 348/350$

Ejemplo A17

- a) Preparación del intermedio 42

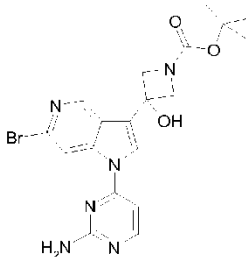


- 10 Una mezcla agitada de intermedio 3 (0,08 g, 0,31 mmoles), 2-metilbut-3-in-2-ol (0,03 g, 0,36 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,07 g, 0,06 mmoles), yoduro de cobre (I) (6,0 mg, 0,03 mmoles), Et_3N (0,30 ml, 2,14 mmoles) y acetonitrilo (1,5 ml) se calentó por irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (10 g), lavando con MeOH, seguido de elución con amoníaco 2,0 M en MeOH para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (0,066 g, 79%).
- 15

LCMS (Método C): $R_t = 1,52$ min, $m/z [M+H]^+ = 272$

Ejemplo A18

- a) Preparación del intermedio 74

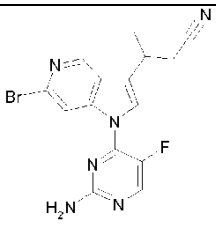
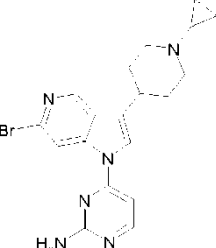
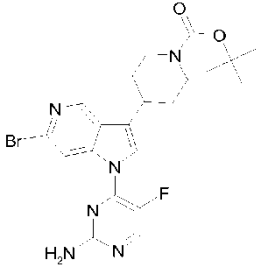
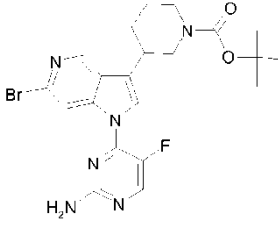


- 20 Una suspensión agitada de intermedio 61 (1,63 g, 4,43 mmoles), 2-amino-4-cloropirimidina (0,69 g, 5,31 mmoles) y Cs_2CO_3 (2,89 g, 8,87 mmoles) en DMF (20 ml) se calentó por irradiación de microondas a 110°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por trituración con DCM para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,96 g, 47%).

- 25 LCMS (Método C): $R_t = 2,64$ min, $m/z [M+H]^+ = 461/463$

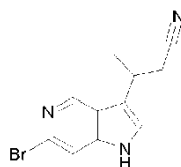
Los intermedios 73, 75, 76 y 97 se prepararon según el protocolo de reacción del intermedio 74 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 10).

Tabla 10:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
73		a) Intermedio 78 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 2,95$ min, m/z $[M+H]^+ = 375/377$ (Método C)
75		a) Intermedio 93 b) 2-Amino-4-cloropirimidina	$R_t = 0,29/1,65$ min, m/z $[M+H]^+ = 413/415$ (Método C)
76		a) Intermedio 91 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 3,73$ min, m/z $[M+H]^+ = 491/493$ (Método B)
97		a) Intermedio 101 b) 2-Amino-4-cloro-5-fluoropirimidina	$R_t = 3,84$ min, m/z $[M+H]^+ = 491/493$ (Método C)

Ejemplo A19

a) Preparación del intermedio 78

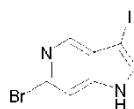


- 5 Una mezcla de intermedio 64 (0,47 g, 1,78 mmoles), platino (10% sobre carbón, 0,09 g), EtOAc (50 ml) y DMF (50 ml) en una atmósfera de hidrógeno (3,5 bares) se agitó a 45°C durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. La purificación por trituración con una mezcla de MeOH y DCM, seguida de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 1:1 en volumen), proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (0,07 g, 6%).

10 LCMS (Método C): $R_t = 1,97$ min, m/z $[M+H]^+ = 264/266$

Ejemplo A20

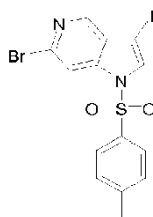
a) Preparación del intermedio 79



- 5 Una disolución agitada de 6-bromo-5-azaindol (3,00 g, 15,2 mmoles) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente se trató con hidróxido de potasio en polvo (3,42 g, 60,9 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodo (4,25 g, 16,74 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se trituró con agua para proporcionar el producto deseado como un sólido crema (5,06 g, 100%).

LCMS (Método C): $R_t = 2,92$ min, $m/z [M+H]^+ = 322/324$

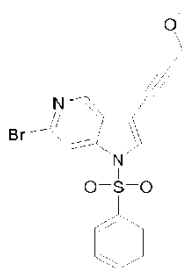
b) Preparación del intermedio 67



- 10 Una disolución agitada de intermedio 67 (4,92 g, 15,2 mmoles), DMAP (37 mg, 0,30 mmoles), diisopropiletilamina (5,82 ml, 33,4 mmoles) en DCM (110 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,47 g, 18,2 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (5,87 g, 81%).

15 LCMS (Método C): $R_t = 4,37$ min, $m/z [M+H]^+ = 477/479$

c) Preparación del intermedio 80

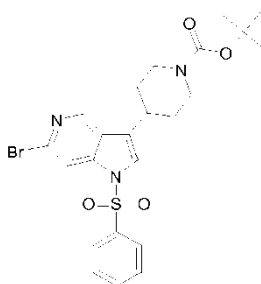


- 20 Una mezcla de intermedio 67 (0,75 g, 1,57 mmoles), 3-metoxi-propino (0,13 ml, 1,57 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,18 g, 0,16 mmoles), Et_3N (1,09 ml, 7,86 mmoles), yoduro de cobre (0,02 g, 0,08 mmoles) y acetonitrilo (3,0 ml) se calentó por irradiación de microondas a $100^\circ C$ durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (0:1 a 2:3 en volumen), para proporcionar el producto deseado (0,54 g, 82%).

LCMS (Método C): $R_t = 4,19$ min, $m/z [M+H]^+ = 419/421$

25 Ejemplo A21

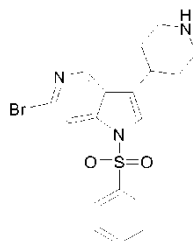
a) Preparación del intermedio 81



- 5 Una mezcla de intermedio 68 (3,6 g, 6,76 mmoles), platino (10% sobre carbón, 0,8 g) EtOH (100 ml) y EtOAc (100 ml) en una atmósfera de hidrógeno (3,5 bares) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:49 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,63 g, 17%).

LCMS (Método C): $R_t = 4,60$ min, m/z $[M+H]^+ = 534/536$

b) Preparación del intermedio 84



- 10 Una disolución agitada del intermedio 81 (0,63 g, 1,18 mmoles) en DCM (15,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con ácido trifluoroacético (3,0 ml, 39,2 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional por trituración con Et₂O proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0,43 g, 85%).
- 15

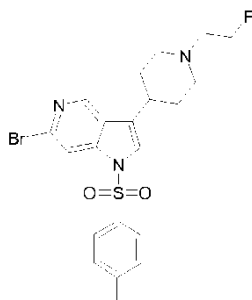
LCMS (Método C): $R_t = 2,44$ min, m/z $[M+H]^+ = 434/436$

Los intermedios 83 y 98 se prepararon según el protocolo de reacción del intermedio 84 usando el material de partida apropiado (Tabla 11).

Tabla 11:

Intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
83		Intermedio 76	$R_t = 0,27/1,83$ min, m/z $[M+H]^+ = 391/393$ (Método B)
98		Intermedio 97	$R_t = 0,27/1,90$ min, m/z $[M+H]^+ = 391/393$ (Método B)

c) Preparación del intermedio 85



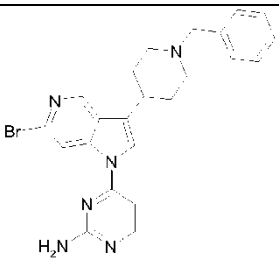
- 5 Una mezcla agitada de intermedio 84 (0,20 g, 0,46 mmoles), DIPEA (0,16 ml, 0,92 mmoles) y DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente se trató con 1-fluoro-2-yodo-etano (0,16 g, 0,92 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 22 horas. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró *a vacío*. El residuo se trituroó con Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (0,22 g, 98%).

LCMS (Método C): R_t = 2,49 min, m/z [M+H]⁺ = 480/482

- 10 Los intermedios 86, 87, 99 y 100 se prepararon según el protocolo de reacción del intermedio 85 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 12).

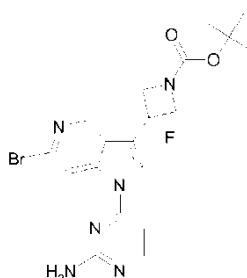
Tabla 12:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
86		a) Intermedio 83 b) 1-yodo-trifluorometilpropano	R _t = 2,04 min, m/z [M+H] ⁺ = 487/489 (Método C)
87		a) Intermedio 83 b) 1-bromo-3-fluoropropano	R _t = 2,04 min, m/z [M+H] ⁺ = 451/453 (Método C)
99		a) Intermedio 98 b) 1-yodo-trifluorometilpropano	R _t = 2,08 min, m/z [M+H] ⁺ = 487/489 (Método B)

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
100		a) Intermedio 92 b) bromuro de bencilo	R _t = 0,29/1,95 min, m/z [M+H] ⁺ = 463/465 (Método C)

Ejemplo A22

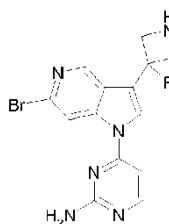
a) Preparación del intermedio 88



- 5 Una mezcla agitada del intermedio 74 (0,96 g, 2,07 mmoles) y DCM (5,0 ml) a temperatura ambiente se trató gota a gota con trifluoruro de dietilaminoazufre (0,55 ml, 4,15 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío*. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,29 g, 30%).

10 LCMS (Método B): R_t= 3,25 min, m/z [M+H]⁺ = 463/465

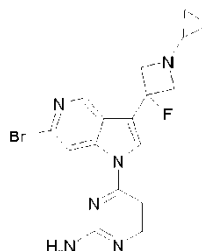
b) Preparación del intermedio 82



- 15 Una disolución agitada del intermedio 88 (0,33 g, 0,71 mmoles) en DCM (3,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con ácido trifluoroacético (0,26 ml, 3,54 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM y disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH (1:0 a 9:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,20 g, 80%).

LCMS (Método B): R_t= 1,58 min, m/z [M+H]⁺ = 363/365

c) Preparación del intermedio 89

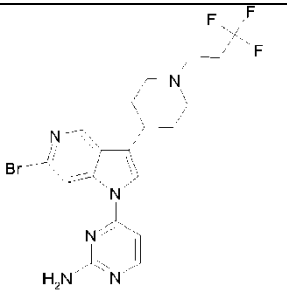


- 5 Una disolución agitada del intermedio 82 (0,20 g, 0,55 mmoles) en una mezcla de MeOH (5,0 ml) y ácido acético (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,48 ml, 2,75 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se trató con cianoborohidruro de sodio (0,21 g, 3,29 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1,0 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, y se repartió entre disolución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,09 g, 41%).

LCMS (Método B): R_t = 1,74 min, m/z [M+H]⁺ = 403/405

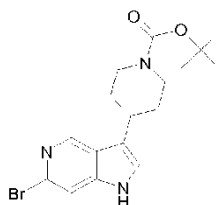
- 10 El intermedio 90 se preparó según el protocolo de reacción del intermedio 89 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 13).

Tabla 13:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
90		a) Intermedio 92 b) 3,3,3-trifluoropropionaldehído	R _t = 1,72 min, m/z [M+H] ⁺ = 469/471 (Método B)

Ejemplo A23

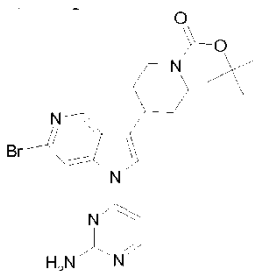
- 15 a) Preparación del intermedio 91



- 20 Una disolución agitada del intermedio 62 (2,08 g, 5,50 mmoles) en una mezcla de MeOH (10 ml) y EtOH (30 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se trató con óxido de platino (IV) (0,20 g, 0,88 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino (0,69 g, 33%).

LCMS (Método B): R_t = 3,16 min, m/z [M+H]⁺ = 380/382

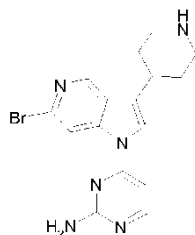
- 25 b) Preparación del intermedio 72



- 5 Una suspensión agitada del intermedio 91 (0,69 g, 1,81 mmoles), 2-amino-4-cloropirimidina (0,23 g, 1,81 mmoles) y Cs_2CO_3 (1,18 g, 3,62 mmoles) en DMF (20 ml) se calentó por irradiación de microondas a 110°C durante 40 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,52 g, 61%).

LCMS (Método C): $R_t = 3,17$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473/475$

c) Preparación del intermedio 92

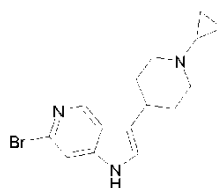


- 10 Una disolución del intermedio 72 (0,52 g, 1,11 mmoles) en disolución de HCl 4,0 M en dioxano (7,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó por trituración con Et_2O . La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino (0,32 g, 77%).

LCMS (Método C): $R_t = 3,17$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373/375$

15 **Ejemplo A24**

a) Preparación del intermedio 93



- 20 Una disolución agitada del intermedio 63 (0,38 g, 1,19 mmoles) en una mezcla de MeOH (20 ml) y DCM (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se trató con óxido de platino (IV) (0,08 g, 0,35 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,69 g, 33%).

LCMS (Método B): $R_t = 3,16$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320/322$

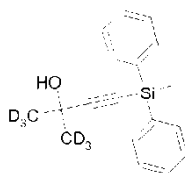
- 25 El intermedio 101 se preparó según el protocolo de reacción del intermedio 93 usando el material de partida apropiado (Tabla 14).

Tabla 14:

Intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
101		Intermedio 96	$R_t = 3,32$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380/382$ (Método B)

Ejemplo A25

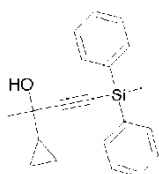
- 30 a) Preparación del intermedio 94



5 Una disolución agitada de (metildifenilsilil)acetileno (2,0 ml, 9,08 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) en atmósfera de argón a -78°C se trató con una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexanos (6,25 ml, 10,0 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con acetona- d_6 (0,79 ml, 10,91 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla se paralizó mediante adición de agua, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 3:7 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (2,51 g, 96%).

10 Ejemplo A26

a) Preparación del intermedio 95

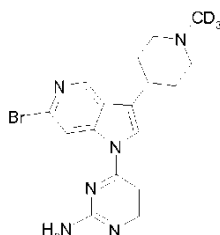


(Enantiómero R o S)

15 Una disolución agitada de (metildifenilsilil)acetileno (80,0 g, 359,8 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1200 ml) en una atmósfera de argón a -78°C se trató con *n*-butil-litio (23,5 g, 367 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con 1-ciclopropil-etanona (36,3 g, 432 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla se paralizó mediante adición de agua, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante SFC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna, ChiralPak IC, 300 x 50 mm, 10 μm ; fase móvil, CO_2 (90%) y una mezcla de heptano e isopropanol (1:1 en volumen) (10%); caudal 200 ml/min, contrapresión 100 bares; detector, UV 220 nm; temperatura de columna 38°C . El primer enantiómero que eluye se aisló como un sólido blanquecino (20,2 g, 47,5%). El segundo enantiómero que eluye (intermedio 95; enantiómero R o S) se aisló como un sólido blanquecino (20,2 g, 47,5%).

25 Ejemplo A27

a) Preparación del intermedio 102



30 Una mezcla agitada de intermedio 92 (0,20 g, 0,54 mmoles), formaldehído- d_2 (0,17 g, 1,05 mmoles), acetato de sodio (0,04 g, 0,54 mmoles), metanol- d_4 (6,0 ml) y 1,2-dicloroetano (3,5 ml) a temperatura ambiente se trató con triacetoxiborodeuteruro de sodio (0,23 g, 1,07 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional por trituración con Et_2O proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino (0,19 g, 93%).

LCMS (Método D): Rt = 1,45 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390/392$

Preparación de compuestos y ejemplos ilustrativos

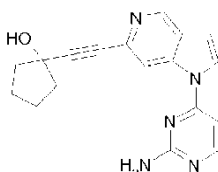
35 Los valores del contenido de ácido (por ejemplo, ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos que se proporcionan aquí son los obtenidos experimentalmente, y pueden variar cuando se usan diferentes métodos

analíticos. El contenido de ácido fórmico o ácido acético dado a conocer en este documento se determinó mediante integración de RMN ^1H , y se da a conocer junto con los resultados de RMN ^1H . Los compuestos con un contenido de ácido inferior a 0,5 equivalentes pueden considerarse como bases libres.

5 Los compuestos que no están de acuerdo con la invención como se define en las reivindicaciones se incluyen como ejemplos ilustrativos.

Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto 1



10 Una mezcla agitada de intermedio 36 (0,20 g, 0,69 mmoles), 1-etinilciclopentanol (0,17 ml, 1,52 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,32 g, 0,28 mmoles), yoduro de cobre (I) (13,0 mg, 0,07 mmoles), Et_3N (0,7 ml, 4,80 mmoles) y acetonitrilo (4,0 ml) se calentó por irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (1:19 a 1:9 en volumen). La purificación adicional por trituración con Et_2O proporcionó el producto deseado como un sólido beige (0,030 g, 14%).

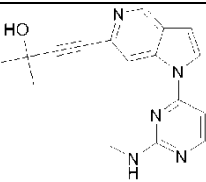
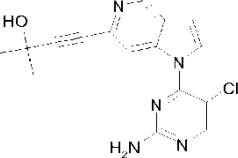
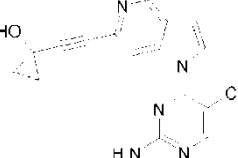
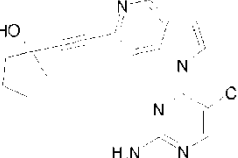
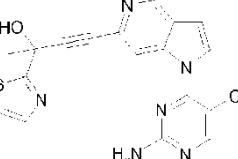
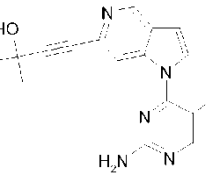
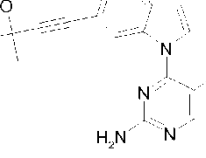
15 LCMS (Método E): $R_t = 2,29$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,80 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 0,8, 3,7$ Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 1,93-1,87 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 4H).

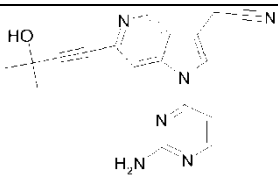
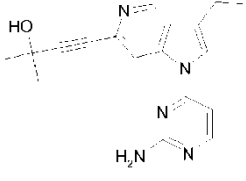
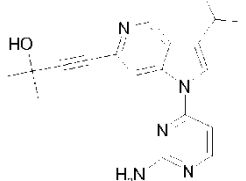
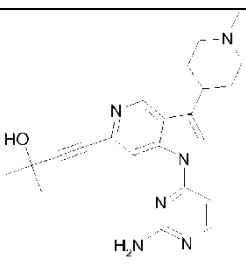
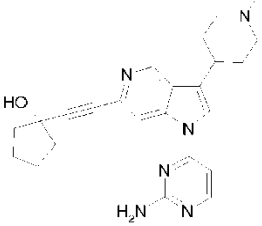
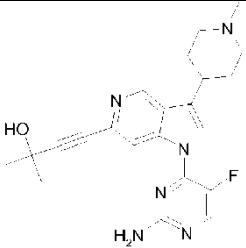
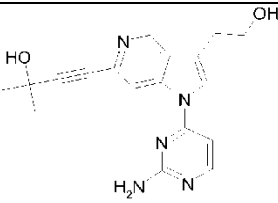
20 Los compuestos 3 a 44, y 54 y 56 se prepararon según el protocolo de reacción del Ejemplo B1 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 15).

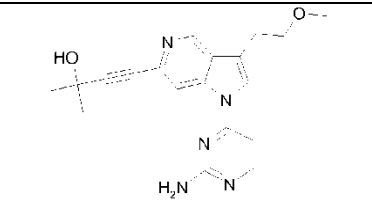
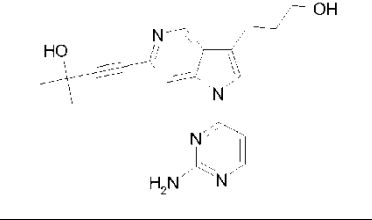
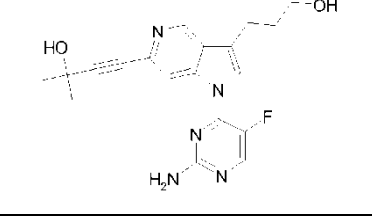
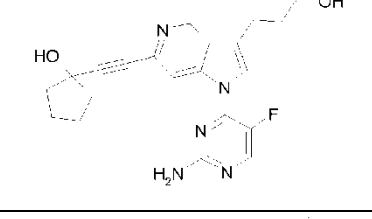
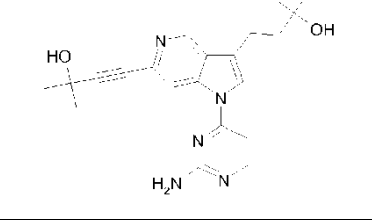
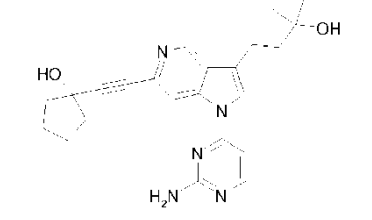
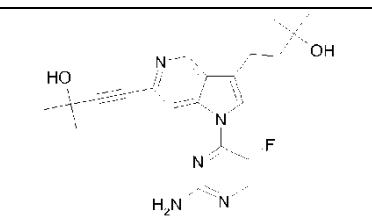
Tabla 15:

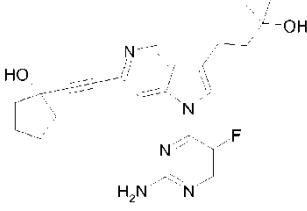
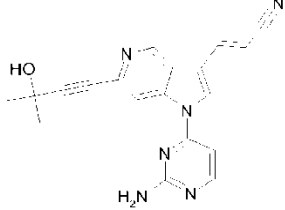
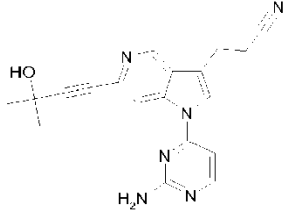
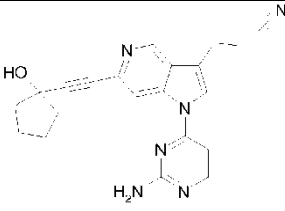
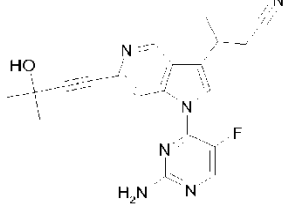
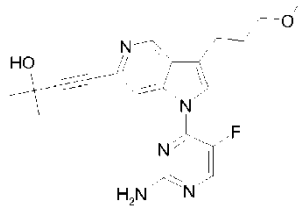
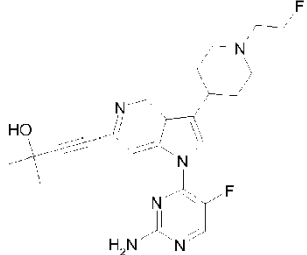
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
3		a) Intermedio 36 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
4		a) Intermedio 36 b) 1-Etinilciclopropanol
5		a) Intermedio 36 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol

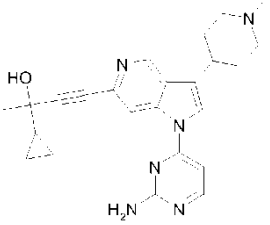
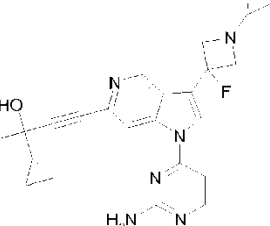
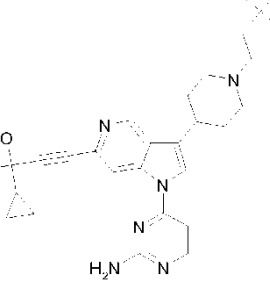
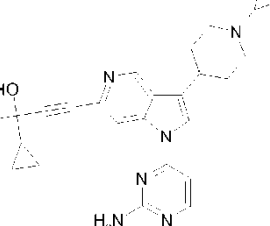
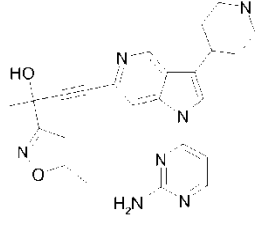
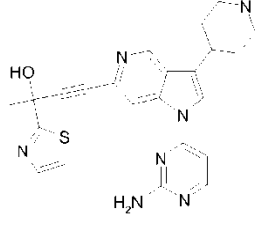
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
6		a) Intermedio 37 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
7		a) Intermedio 38 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
8		a) Intermedio 38 b) 1-Etilniciclopropanol
9		a) Intermedio 38 b) 1-Etilniciclopentanol
10		a) Intermedio 38 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol
11		a) Intermedio 39 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
12		a) Intermedio 40 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
13		a) Intermedio 40 b) 1-Etilciclopentanol
14		a) Intermedio 35 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
15		a) Intermedio 41 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
16		a) Intermedio 60 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
17		a) Intermedio 43 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
18		a) Intermedio 44 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
19		a) Intermedio 59 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
20		a) Intermedio 45 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
21		a) Intermedio 46 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
22		a) Intermedio 47 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
23		a) Intermedio 48 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
24		a) Intermedio 48 b) 1-Etililciclopentanol
25		a) Intermedio 49 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
26		a) Intermedio 50 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

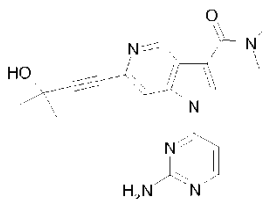
Compuesto	Estructura	Materiales de partida
27		a) Intermedio 51 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
28		a) Intermedio 52 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
29		a) Intermedio 53 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
30		a) Intermedio 53 b) 1-Etilciclopentano
31		a) Intermedio 54 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
32		a) Intermedio 54 b) 1-Etilciclopentano
33		a) Intermedio 55 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
34		a) Intermedio 55 b) 1-Etinilciclopentano
35		a) Intermedio 56 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
36		a) Intermedio 57 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
37		a) Intermedio 57 b) 1-Etinilciclopentanol
38		a) Intermedio 73 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
39		a) Intermedio 70 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol
40		a) Intermedio 71 b) 2-Metilbut-3-in-2-ol

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
41		a) Intermedio 48 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
42		a) Intermedio 89 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
43		a) Intermedio 90 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
44		a) Intermedio 75 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
54		a) Intermedio 48 b) 2-(5-metil-isoxazol-3-il)-but-3-in-2-ol
56		a) Intermedio 48 b) 2-Tiazol-2-il-but-3-in-2-ol

Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 2



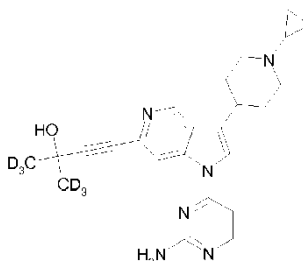
5 Una suspensión agitada de intermedio 42 (0,066 g, 0,24 mmoles), 2-amino-4-cloropirimidina (0,035 g, 0,27 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,16 g, 0,49 mmoles) en NMP (2,0 ml) se calentó por irradiación de microondas a 125°C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante columna ISOLUTE® SCX-2 SPE (20 g), lavando con MeOH, seguido de elución con amoníaco 2,0 M en MeOH. La purificación adicional por trituración con Et₂O, seguido de HPLC en columna C18, eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1% (9:1 a 1:19, en volumen), proporcionó el producto deseado como un sólido beige (0,021 g, 24%, 0,7 equivalentes de ácido fórmico presente).

10 LCMS (Método E): Rt = 2,16 min, m/z [M+H]⁺ = 365

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,92 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 0,7H), 7,08 (s, 2H), 7,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,08 (s, 6H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo B3

a) Preparación del compuesto 45



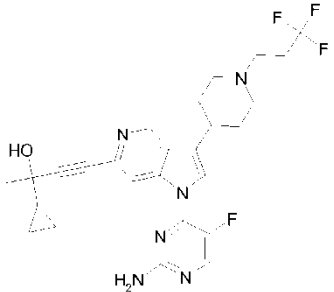
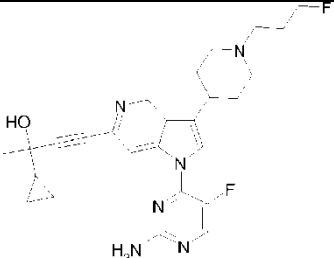
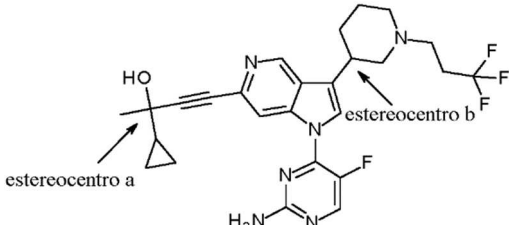
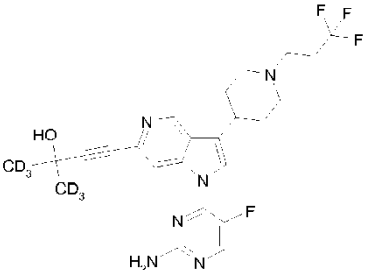
15 Una mezcla desgasificada de intermedio 75 (0,10 g, 0,24 mmoles), intermedio 94 (0,10 g, 0,36 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,06 g, 0,05 mmoles), yoduro de cobre (4,6 mg, 0,02 mmoles), Et₃N (0,24 ml, 1,69 mmoles) y acetonitrilo (2,0 ml) se trató con una disolución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,12 ml, 0,12 mmoles). La mezcla resultante se calentó por irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen). La purificación adicional mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1% (1:19 a 4:1 en volumen durante 20 min), proporcionó el producto deseado (0,034 g, 33%).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,99 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,05 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,95 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,72-1,63 (m, 3H), 0,48-0,41 (m, 2H), 0,34-0,29 (m, 2H).

LCMS (Método E): Rt = 1,81 min, m/z [M+H]⁺ = 423

30 Los compuestos 46 a 53 se prepararon según el protocolo de reacción del Ejemplo B3 usando los materiales de partida apropiados (Tabla 16).

Tabla 16:

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
46	 <p>(Enantiómero R o S)</p>	a) Intermedio 86 b) Intermedio 95
47	 <p>(Enantiómero R o S)</p>	a) Intermedio 87 b) Intermedio 95
48	 <p>(Mezcla de diastereoisómeros (aR, bS) y (aR, bR) o mezcla de diastereoisómeros (aS, bR) y (aS, bS))</p>	a) Intermedio 99 b) Intermedio 95
49		a) Intermedio 86 b) Intermedio 94

Método B: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de cuadrupolo Waters VG Platform II conectado a un sistema de LC Hewlett Packard 1050 con un detector de matriz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electropulverización que funcionaba en modo de ión positivo y negativo. Se logró una detección adicional usando un detector de dispersión de luz evaporativo Sedex 85. La LC se llevó a cabo usando una columna C18 Luna 3 micrómetros de 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial fue 95% de agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0,3 minutos, seguido de un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante los siguientes 4 min. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método C: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Platform LC conectado a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con detector de matriz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electropulverización que funcionaba en modo de ión positivo y negativo. Se logró una detección adicional usando un detector de dispersión de luz evaporativo Sedex 85. La LC se llevó a cabo usando una columna C18 Phenomenex Luna 3 micrómetros 30 x 4,6mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial fue 95% de agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0,5 minutos, seguido de un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante los siguientes 4 min. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método D: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters ZQ conectado a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con bomba cuaternaria y detector de PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electropulverización que funcionaba en modo de ión positivo y negativo. Se logró una detección adicional usando un detector de dispersión de luz evaporativo Sedex 65. La LC se llevó a cabo usando una columna C18 Phenomenex Luna 3 micrómetros 30 x 4,6mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial fue 95% de agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0,3 minutos, seguido de un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante los siguientes 4 min. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método E: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Micromass ZQ2000 conectado a un sistema de UPLC Waters Acquity con un detector de UV de PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electropulverización que funcionaba en modo de ión positivo y negativo. La LC se llevó a cabo usando una columna C18 Acquity BEH 1,7 micrómetros, una columna RP18 Acquity BEH Shield 1,7 micrómetros, o una columna Acquity HST 1,8 micrómetros. Cada columna tiene unas dimensiones de 100 x 2,1 mm, y se mantuvo a 40°C con un caudal de 0,4 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial fue 95% de agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0,4 minutos, seguido de un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante los siguientes 5,2 min. El sistema de disolvente final se mantuvo constante durante 0,8 min adicionales.

Datos de RMN

Los experimentos de RMN en el presente documento se llevaron a cabo usando un espectrómetro Varian Unity Inova con secuencias de pulso estándar, que funciona a 400 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se dan a conocer en partes por millón (ppm), campo abajo del tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Los valores del contenido de ácido (por ejemplo, ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos que se proporcionan aquí son los obtenidos experimentalmente, y pueden variar cuando se usan diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido fórmico o ácido acético dado a conocer en este documento se determinó mediante integración de RMN ^1H . Los compuestos con un contenido de ácido inferior a 0,5 equivalentes pueden considerarse como bases libres.

Compuesto 3 (ácido fórmico 0,5 equivalentes)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 0,5H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 1,96 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 294

Compuesto 4

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 0,98 (s, 4H).

LCMS (Método E): R_t = 1,95 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 292

Compuesto 5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 3H), 6,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,89 (s, 3H). LCMS (Método E): R_t = 2,25 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 363

5 Compuesto 6

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,81 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,32 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 308

Compuesto 7

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 1,43 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,41 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 328/330

Compuesto 8

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 0,98-0,93 (m, 4H).

LCMS (Método E): R_t = 2,37 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 326/328

Compuesto 9

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 1,90-1,83 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 4H).

20 LCMS (Método E): R_t = 2,71 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 354/356

Compuesto 10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H).

LCMS (Método E): R_t = 2,67 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 397/399

25 Compuesto 11

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 0,7, 3,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,07 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 308

Compuesto 12

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 3,2, 3,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,29 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 312

Compuesto 13

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 3,1, 3,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 1,92-1,86 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 4H).

LCMS (Método E): R_t = 2,60 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 338

Compuesto 14

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 1,99 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 337

ES 2 804 595 T3

Compuesto 15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (c, J = 4,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,47 (m, 1s), 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,47 (s, 6H).

5 LCMS (Método E): R_t = 2,11 min, m/z [M+H]⁺ = 351

Compuesto 16

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

10 LCMS (Método E): R_t = 2,12 min, m/z [M+H]⁺ = 352

Compuesto 17

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,45 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,53-1,45 (m, 8H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

15 LCMS (Método E): R_t = 3,04 min, m/z [M+H]⁺ = 380

Compuesto 18

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,18 min, m/z [M+H]⁺ = 338

20 Compuesto 19

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,10 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,79 min, m/z [M+H]⁺ = 319

Compuesto 20

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,93 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,19 min, m/z [M+H]⁺ = 333

Compuesto 21

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (Método E): R_t = 2,41 min, m/z [M+H]⁺ = 322

Compuesto 22

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

35 LCMS (Método E): R_t = 2,61 min, m/z [M+H]⁺ = 336

Compuesto 23

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 6H).

40 LCMS (Método E): R_t = 1,72 min, m/z [M+H]⁺ = 391

Se aisló un segundo lote con 1,0 equivalentes de ácido fórmico presentes.

Compuesto 24

ES 2 804 595 T3

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 2,93-2,76 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,96-1,87 (m, 6H), 1,77-1,65 (m, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 1,96 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 417

5 Compuesto 25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 2,86-2,78 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 1,91 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 409

10 Compuesto 26

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,71 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72-3,66 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 1,94 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 338

15 Compuesto 27

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,26 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 352

Compuesto 28

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,05 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 352

Compuesto 29

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,44 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,29 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 370

Compuesto 30

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,44 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,92-1,86 (m, 4H), 1,83-1,64 (m, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,57 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 396

Compuesto 31

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,79 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,34 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 380

Compuesto 32

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 4H), 1,79-1,65 (m, 6H), 1,15 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,60 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 406

Compuesto 33

ES 2 804 595 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,81-2,75 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,64 min, m/z [M+H]⁺ = 398

Compuesto 34

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,82-1,65 (m, 6H), 1,19 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,88 min, m/z [M+H]⁺ = 424

Compuesto 35

- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,20 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 1,48 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,65 min, m/z [M+H]⁺ = 345

Compuesto 36

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,15 min, m/z [M+H]⁺ = 347

Compuesto 37

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,93-1,88 (m, 4H), 1,75-1,64 (m, 4H).

LCMS (Método E): R_t = 2,45 min, m/z [M+H]⁺ = 373

Compuesto 38

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,03 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

LCMS (Método E): R_t = 2,66 min, m/z [M+H]⁺ = 379

Compuesto 39

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,39 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 2,72 min, m/z [M+H]⁺ = 384

Compuesto 40

- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,62 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

LCMS (Método E): R_t = 1,95 min, m/z [M+H]⁺ = 441

Compuesto 41 (Ácido fórmico 1,0 equivalentes)

- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,91 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 2,96 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (dd, J = 9,9, 11,8 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,21-1,14 (m, 1H), 0,59-0,38 (m, 4H).

LCMS (Método E): R_t = 1,92 min, m/z [M+H]⁺ = 417

Compuesto 42

ES 2 804 595 T3

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,86 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 3H), 5,39 (s, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,58-0,45 (m, 2H), 0,45-0,35 (m, 4H), 0,31-0,25 (m, 2H).

LCMS (Método E): R_t = 2,32 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 433

5 Compuesto 43

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 3H), 5,36 (s, 1H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,98 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,61-0,48 (m, 2H), 0,48-0,36 (m, 2H).

LCMS (Método E): R_t = 2,19 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 499

10 Compuesto 44

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,02-6,96 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 1,96 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,21-1,13 (m, 1H), 0,60-0,48 (m, 2H), 0,47-0,36 (m, 4H), 0,34-0,28 (m, 2H).

LCMS (Método E): R_t = 2,05 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 443

15 Compuesto 46

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 3,00 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,00 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,57-0,37 (m, 4H).

LCMS (Método E): R_t = 2,41 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 517

20 Compuesto 47

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,01-2,87 (m, 3H), 2,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,57-0,37 (m, 4H).

25 LCMS (Método E): R_t = 2,28 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 481,2

Compuesto 48

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,04 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,61-2,52 (m, 4H), 2,26-1,94 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,19-1,11 (m, 1H), 0,55-0,36 (m, 4H).

30 LCMS (Método E): R_t = 2,59 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 517

Compuesto 49

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 2,98 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,97 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

35 LCMS (Método E): R_t = 2,14 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 497

Compuesto 50

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 2,99 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 9,9, 11,6 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H).

40 LCMS (Método E): R_t = 1,92 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 479

Compuesto 51

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 2,99 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 3H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,98 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,58-0,36 (m, 4H).

45

LCMS (Método E): $R_t = 2,15$ min, $m/z [M+H]^+ = 499$

Compuesto 52

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,89 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,96-2,85 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,97 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H).

LCMS (Método E): $R_t = 2,13$ min, $m/z [M+H]^+ = 473$

Compuesto 53

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,89 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 2,90-2,79 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,81-1,68 (m, 2H).

10 LCMS (Método E): $R_t = 1,69$ min, $m/z [M+H]^+ = 400$

Compuesto 54

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,91-2,80 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 2H).

15 LCMS (Método E): $R_t = 1,97$ min, $m/z [M+H]^+ = 458$

Compuesto 56

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,91 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,90-2,79 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H).

20 LCMS (Método E): $R_t = 1,89$ min, $m/z [M+H]^+ = 460$

Parte farmacológica

Ensayo biológico A

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

25 El amortiguador de ensayo fue Tris 50 mM, pH 7,5 que contenía ácido etilenglicol tetraacético (EGTA) 1 mM, ditiotreitil (DTT) 1 mM, Na_3VO_4 0,1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, Tween® 20 al 0,01%. Los ensayos se llevaron a cabo en placas Mesoscale de alta unión de 384 pocillos que habían sido recubiertas con proteína básica de mielina (MBP) y que se habían bloqueado con albúmina de suero bovino para prevenir la unión de proteínas no específica. Todos los compuestos ensayados se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO), y se realizaron diluciones adicionales en amortiguador de ensayo. La concentración final de DMSO fue 1% (v/v) en los ensayos. Las incubaciones consistieron en compuesto (DMSO al 1% en pocillos de control y en blanco), adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 μ M, y enzima de sustitución NIK/MAP3K14 10 nM con amortiguador en los pocillos en blanco. Las incubaciones se llevaron a cabo durante 1 hora a 25°C, y fueron seguidas por lavado e incubación secuencial con anticuerpo Sulfotag anti-fosfo-MBP de conejo y anti-Ig de conejo antes de la lectura de Sulfotag unido en un Meso Scale Discovery. La señal obtenida en los pocillos que contienen muestras en blanco se restó de todos los demás pocillos, y las IC_{50} se determinaron ajustando una curva sigmoideal al % de inhibición del control frente a Log_{10} de la concentración de compuesto.

Ensayo biológico A2

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

40 La actividad de auto-fosforilación de NIK/MAP3K14 se midió usando el formato AlphaScreen® (α screen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos ensayados se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO), y se realizaron diluciones adicionales en amortiguador de ensayo. La concentración final de DMSO fue 1% (v/v) en los ensayos. El amortiguador de ensayo fue Tris 50 mM pH 7,5 que contenía EGTA 1 mM (ácido etilenglicol tetraacético), DTT 1 mM (ditiotreitil), Na_3VO_4 0,1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, Tween® 20 al 0,01%. Los ensayos se realizaron en Alphaplates de 384 pocillos (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron en compuesto, 25 microM de adenosina-5'-trifosfato (ATP) y 0,2 nM de NIK/MAP3K14. Las incubaciones se iniciaron mediante la adición de la enzima NIK/MAP3K14 marcada con GST, llevadas a cabo durante 1 h a 25°C, y se terminaron por adición de amortiguador de parada que contenía anticuerpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Se añadieron perlas Aceptoras de Proteína A y perlas Dadoras de Glutaciona antes de leer usando un EnVision® Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer). La señal obtenida en los pocillos que

contienen muestras en blanco se restó de todos los demás pocillos, y las IC₅₀ se determinaron ajustando una curva sigmoideal al % de inhibición del control frente a Log₁₀ de la concentración de compuesto.

Ensayo biológico B

Efecto de los compuestos sobre los niveles de P-IKKα en células L363

5 Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO, y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue 1% (v/v) en los ensayos celulares. Las células L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con GlutaMax y suero de ternera fetal al 10% (PAA). Las células se mantuvieron rutinariamente a densidades de 0,2x10⁶ células por ml - 1x10⁶ células por ml a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂. Las células se hicieron pasar dos veces por semana, dividiéndose para obtener la baja densidad. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (Nunc 167008) a 2x10⁶ por ml de medio en un volumen de 75 μl por pocillo más 25 μl de factor activador de células B humano recombinantes (BAFF/BLyS/TNFSF13B) 1 μg/ml. Las células sembradas se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂ durante 24 h. Se añadieron fármacos y/o disolventes (20 μl) a un volumen final de 120 μl. Después de 2 h de tratamiento, las placas se retiraron de la incubadora y se logró la lisis celular mediante la adición de 30 μl de amortiguador de lisis 5x, seguido de agitación en un agitador de placas a 4°C durante 10 minutos. Al final de esta incubación, las células lisadas se centrifugaron a 800 x g durante 20 minutos a 4°C, y se evaluó el lisado para determinar los niveles de P-IKKα mediante inmunoensayo tipo sándwich realizado en placas de Mesoscale recubiertas con anticuerpo anti-conejo. Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. Para fines de detección inicial, los compuestos se ensayaron usando una curva de dilución de 8 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, los controles (que contenían MG132 y BAFF pero sin fármaco de ensayo) y una incubación en blanco (que contenía MG132 y BAFF y 10 μM de ADS125117, una concentración de ensayo que se sabe que proporciona inhibición completa) se ejecutaron en paralelo. El valor de la incubación del blanco se restó de todos los valores de control y de muestra. Para determinar la IC₅₀, se ajustó una curva sigmoideal a la gráfica del % de inhibición de los niveles de P-IKKα de control frente al Log₁₀ de la concentración de compuesto.

Ensayo biológico C

Determinación de la actividad antiproliferativa en células LP-1, L-363 y JJJN-3

30 Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO, y se hicieron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue 0,3% (v/v) en los ensayos de proliferación celular. La viabilidad se evaluó utilizando el kit de ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo (Promega). Las células humanas LP-1, L-363 y JJJN-3 (DSMZ) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM y suero de ternera fetal al 10% (PAA). Las células se mantuvieron rutinariamente como células en suspensión a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂. Las células se hicieron pasar a una densidad de siembra de 0,2x10⁶/ml dos veces por semana. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos tratadas de cultivo tisular negras (Perkin Elmer). Las densidades utilizadas para la siembra oscilaron de 2.000 a 6.000 células por pocillo en un volumen total de 75 μl de medio. Después de veinticuatro horas, se añadieron fármacos y/o disolventes (25 μl) a un volumen final de 100 μl. Después de 72 h de tratamiento, las placas se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante aprox. 10 minutos. Se añadieron 100 μl de reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo, que entonces se recubrió (Perkin Elmer Topseal) y se agitó en un agitador de placas durante 10 minutos. La luminiscencia se midió en un HTS Topcount (Perkin Elmer). Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. Para fines de detección inicial, los compuestos se ensayaron usando una curva de dilución de 9 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, los controles (que no contienen fármaco) y una incubación en blanco (que contiene las células leídas en el momento de la adición del compuesto) se realizaron en paralelo. El valor del blanco se restó de todos los valores de control y de muestra. Para cada muestra, el valor medio para el crecimiento celular (en unidades de luz relativas) se expresó como un porcentaje del valor medio para el crecimiento celular del control.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla 17 (los valores en la Tabla 16 son valores promedio de todas las medidas en todos los lotes de un compuesto).

Tabla 17:

Compuesto	Bioquímico (MSD MBP) IC ₅₀ (nM)	Alpha-Screen IC ₅₀ (nM)	IKKα Celular IC ₅₀ (nM)	JJJN-3 EC ₅₀ (nM)	L-363 EC ₅₀ (nM)	LP-1 EC ₅₀ (nM)
1	8,9	n.c.	13	320	673	929
2	73	180	1056	3316	5029	>30000

ES 2 804 595 T3

Compuesto	Bioquímico (MSD MBP) IC ₅₀ (nM)	Alpha-Screen IC ₅₀ (nM)	IKK α Celular IC ₅₀ (nM)	JJN-3 EC ₅₀ (nM)	L-363 EC ₅₀ (nM)	LP-1 EC ₅₀ (nM)
3	2,4	4,7	13	46	43	84
4	3,9	5,6	7,3	56	62	122
5	2,4	10	18	237	2922	3310
6	55	80	204	744	774	929
7	3,8	16	163	1052	977	1895
8	12	24	104	1592	1565	2332
9	2,8	11	101	1834	15395	37202
10	5,1	18	89	1215	12805	28026
11	115	232	330	2721	3769	5837
12	77	13	25	132	133	282
13	18	7,7	44	872	4265	3272
14	28	185	1244	10651	12660	>30000
15	37	59	1313	3330	7185	>30000
16	20	6,7	56	157	354	6116
17	82	259	199	333	464	460
18	22	20	56	313	247	1328
19	98	54	781	1454	1840	4655
20	13	26	55	190	319	1281
21	11	15	9,5	41	44	70
22	6,5	16	16	49	47	131
23	33	35	87	116	92	1920
24	40	37	183	779	512	4236
25	103	95	75	130	105	1039
26	3,8	11	41	182	823	6943
27	31	33	48	145	194	448
28	3,9	5,5	28	162	215	4436
29	19	24	32	298	277	3476
30	6,9	17	38	913	1694	4053
31	13	14	80	358	972	7067
32	22	12	154	473	1796	6891
33	53	25	256	1732	903	5350
34	11	13	199	1707	2235	3389
35	89	49	161	420	959	2062

Compuesto	Bioquímico (MSD MBP) IC ₅₀ (nM)	Alpha-Screen IC ₅₀ (nM)	IKK α Celular IC ₅₀ (nM)	JJN-3 EC ₅₀ (nM)	L-363 EC ₅₀ (nM)	LP-1 EC ₅₀ (nM)
36	25	12	18	199	360	4545
37	5,1	29	119	871	1305	5172
38	n.c.	38	n.c.	614	261	2596
39	n.c.	36	n.c.	579	369	849
40	n.c.	74	n.c.	151	93	259
41	n.c.	78	n.c.	311	213	3235
42	n.c.	638	n.c.	2790	1538	18179
43	n.c.	67	n.c.	442	292	461
44	n.c.	71	n.c.	202	98	251
45	n.c.	49	n.c.	19	8,3	29
46	n.c.	56	n.c.	1093	469	979
47	n.c.	34	n.c.	242	113	237
48	n.c.	227	n.c.	1673	1003	2231
49	n.c.	69	n.c.	231	130	244
50	n.c.	30	n.c.	39	23	41
51	n.c.	13	n.c.	220	108	199
52	n.c.	31	n.c.	89	49	65
53	n.c.	35	n.c.	32	12	107
54	n.c.	42	n.c.	656	213	2531
56	n.c.	26	n.c.	2491	1236	7893
n.c.: no calculado						

Ejemplos proféticos de composiciones

El "ingrediente activo" (i.a.), como se usa en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), que incluye cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

5

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

2. Suspensión

5 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada mililitro contenga 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol, y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5% (peso/volumen) de ingrediente activo en disolución de NaCl al 0,9%, o en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Ungüento

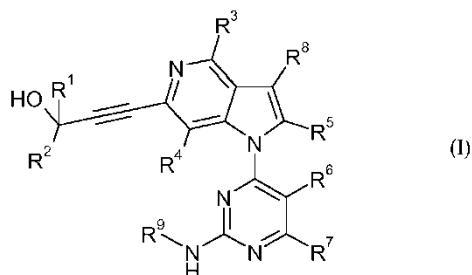
Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina	15 g
Agua	hasta 100 g

10

En este ejemplo, el ingrediente activo puede reemplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

- 5 R¹ es alquilo de C₁₋₄;
 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;
 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tiazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar
 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄;
 o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de C₃₋₆;
- 10 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ se selecciona del grupo de halógeno y alquilo de C₁₋₆;
 R⁷ es hidrógeno;
- 15 R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, ciano, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en
 el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada
 uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};
 R^{8a}, R^{8b} y R^{8f} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;
- 20 Het⁶ se selecciona del grupo de piperidinilo y azetidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente
 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, bencilo, alquilo de C₁₋₄,
 cicloalquilo de C₃₋₆, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y
 R⁹ es hidrógeno;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

- 25 R¹ es alquilo de C₁₋₄;
 R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄; cicloalquilo de C₃₋₆; y Het¹;
 Het¹ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo de C₁₋₄;
 o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de C₃₋₆;
 R³ es hidrógeno;
- 30 R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ es fluoro;
 R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo de hidrógeno, Het⁶, alquilo de C₁₋₆, y alqueno de C₂₋₆; en el que alquilo de C₁₋₆ y alqueno de C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo de ciano y -OR^{8f};

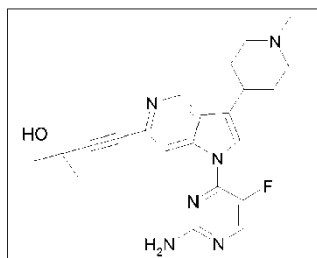
R^{8f} se selecciona del grupo de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

- 5 Het⁶ es piperidinilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁₋₄, y alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁹ es hidrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona del grupo de alquilo de C₁₋₄ y Het¹; o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de C₃₋₆.

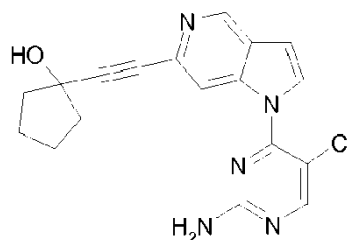
- 10 4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de



tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo,

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

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

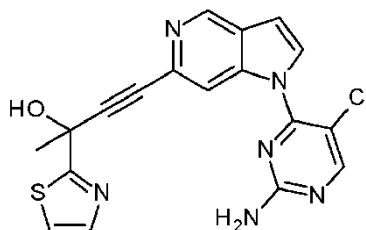


15

tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo,

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

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de



20 tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo,

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

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como medicamento.

- 25 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.