

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 893**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2016 PCT/GB2016/053742**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093718**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2016 E 16808743 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3383859**

54 Título: **Derivados de 1-ciano-pirrolidina como inhibidores de USP30**

30 Prioridad:

30.11.2015 GB 201521109

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

24.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KEMP, MARK IAN;
STOCKLEY, MARTIN LEE y
MADIN, ANDREW**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 807 893 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

Derivados de 1-ciano-pirrolidina como inhibidores de USP30

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

Antecedentes de la invención

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

La ubiquitina es una proteína pequeña que consiste en 76 aminoácidos que es importante para la regulación de la función de la proteína en la célula. La ubiquitinación y la desubiquitinación son procesos mediados enzimáticamente por los cuales la ubiquitina se une covalentemente a, o se escinde de, una proteína diana por enzimas desubiquitinantes (DUB), de las cuales hay aproximadamente 95 DUB en las células humanas, divididas en subfamilias basadas en la homología de secuencia. La familia de USP se caracteriza por sus cajas Cys e His comunes que contienen residuos de Cys e His críticos para sus actividades DUB. Los procesos de ubiquitinación y desubiquitinación se han implicado en la regulación de muchas funciones celulares, incluida la progresión del ciclo celular, la apoptosis, la modificación de los receptores de la superficie celular, la regulación de la transcripción del ADN y la reparación del ADN. Por lo tanto, el sistema de ubiquitina se ha implicado en la patogénesis de numerosos estados de enfermedad que incluyen inflamación, infección viral, disfunción metabólica, trastornos del SNC y oncogénesis (Clague et al., *Physiol Rev* 93: 1289-1315, 2013).

La ubiquitina es un regulador maestro de la dinámica mitocondrial. Las mitocondrias son orgánulos dinámicos cuyos eventos de biogénesis, fusión y fisión están regulados por la regulación postraducciona a través de la ubiquitinación de muchos factores clave tales como las mitofusinas. Si bien se sabe que las ubiquitina ligasas, tales como la parkina, ubiquitinan una serie de proteínas mitocondriales, hasta hace poco, las enzimas desubiquitinantes seguían siendo esquivas. La USP30 es una proteína de 517 aminoácidos que se encuentra en la membrana externa mitocondrial (Nakamura et al., *Mol Biol* 19:1903-11, 2008). Es la única enzima desubiquitinante que porta una señal de direccionamiento mitocondrial y se ha demostrado que desubiquitina una serie de proteínas mitocondriales. Se ha demostrado que la USP30 se opone a la mitofagia mediada por parkina y que la reducción de la actividad de USP30 puede rescatar los defectos mediados por parkina en la mitofagia (Bingol et al., *Nature* 510:370-5, 2014).

La disfunción mitocondrial se puede definir como una disminución del contenido mitocondrial (mitofagia o biogénesis mitocondrial), como una disminución de la actividad mitocondrial y la fosforilación oxidativa, pero también como una modulación de la generación de especies de oxígeno reactivo (ROS). Por lo tanto, el papel de las disfunciones mitocondriales en una gran cantidad de procesos y patologías del envejecimiento incluye, entre otras, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple), cáncer, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades psiquiátricas (p. ej., esquizofrenia) y osteoartritis.

Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson afecta a alrededor de 10 millones de personas en todo el mundo (Fundación de la Enfermedad de Parkinson) y se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Los mecanismos exactos subyacentes a la EP no están claros; sin embargo, la disfunción mitocondrial se aprecia cada vez más como un determinante clave de la susceptibilidad neuronal dopaminérgica en la EP y es una característica de la enfermedad familiar y esporádica, así como del parkinsonismo inducido por toxinas. La parkina es una de varias proteínas que se han relacionado con la EP de inicio temprano. Si bien la mayoría de los casos de EP están relacionados con defectos en la alfa-sinucleína, 10% de los casos de Parkinson están vinculados a defectos genéticos específicos, uno de los cuales está en la ubiquitina E3 ligasa parkina. La parkina y la proteína quinasa putativa 1 inducida por PTEN (PINK1) colabora para ubiquitinar las proteínas de la membrana mitocondrial de las mitocondrias dañadas, lo que da como resultado mitofagia. La desregulación de la mitofagia produce un aumento del estrés oxidativo, que se ha descrito como una característica de la EP. Por lo tanto, la inhibición de USP30 podría ser una estrategia potencial para el tratamiento de la EP. Por ejemplo, los pacientes con EP con mutaciones de parkina que conducen a una actividad reducida podrían compensarse terapéuticamente mediante la inhibición de USP30.

Se ha informado de que el agotamiento de USP30 mejora el aclaramiento mitofágico de las mitocondrias y también aumenta la muerte celular inducida por parkina (Liang et al., *EMBO Reports* 2015 DOI: 10.15252/embr.201439820). También se ha demostrado que USP30 regula la apoptosis dependiente de BAX/BAK independientemente de la expresión en exceso de parkina. El agotamiento de USP30 sensibiliza las células cancerosas a los miméticos de BH-3 tales como ABT-737, sin la necesidad de expresión en exceso de parkina. Por lo tanto, se ha demostrado un papel antiapoptótico para USP30 y USP30 es, por lo tanto, una diana potencial para la terapia anticancerosa.

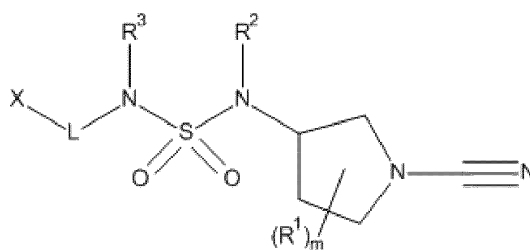
El sistema ubiquitina-proteasoma ha ganado interés como diana para el tratamiento del cáncer después de la

5 aprobación del inhibidor del proteasoma bortezomib (Velcade®) para el tratamiento del mieloma múltiple. El tratamiento prolongado con bortezomib está limitado por su toxicidad asociada y resistencia a los fármacos. Sin embargo, se predice que las estrategias terapéuticas que se dirigen a aspectos específicos de la ruta ubiquitina-proteasoma aguas arriba del proteasoma, tales como los DUB, se toleran mejor (Bedford et al., Nature Rev 10:29-46, 2011). Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos y composiciones farmacéuticas para inhibir DUB tales como USP30 para el tratamiento de indicaciones en las que se observa actividad DUB, incluyendo, aunque sin limitarse a, afecciones que implican disfunción mitocondrial y cáncer.

La solicitud PCT WO 2015/054555 se refiere a los inhibidores de la desubiquitinasa y su utilidad potencial en el tratamiento de la enfermedad.

10 **Compendio de la invención**

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

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

m es un número entero de 0 a 3;

15 cada caso de R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 6 miembros;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros, o R² junto con R³ forma un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros;

20 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros, o R³ junto con R² forma un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, o R³ junto con X forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L representa un enlace, un conector de alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

25 X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, o X junto con R³ forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

en donde cuando el grupo X es un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más -Q¹-(R⁴)_n, en donde cada -Q¹-(R⁴)_n es igual o diferente;

en donde el anillo formado por R² junto con R³ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q²-(R⁵)_p, en donde cada Q²-(R⁵)_p es igual o diferente;

30 en donde el anillo formado por el grupo X junto con R³ está opcionalmente sustituido con uno o más Q³-(R⁶)_q, en donde cada Q³-(R⁶)_q es igual o diferente;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

35 Q¹, Q² y Q³ representan cada uno independientemente halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR', -SR', -NR'R'', -CONR'R'', -NR'COR'', -NR'CONR''R''', -COR', -C(O)OR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR'SO₂R'', NR'SO₂NR''R''', -NR'C(O)OR'', alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, C(O)O, -CONR', -NR', -NR'CO-, -NR'CONR'', -SO₂NR', NR'SO₂-, -NR'SO₂NR'', -NR'C(O)O-, -NR'C(O)OR'', alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

40 R', R'' y R''' representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilenilo C₁-C₆;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros;

5 R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -Or^a, -SR^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^bR^c, -COR^a, -C(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^bR^c, -NR^aC(O)OR^b, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -Q⁴-R^a, -Q⁴-NR^aCONR^bR^c, -Q⁴-NR^aR^b, -Q⁴-COR^a, -Q⁴-NR^aCOR^b, -Q⁴-NR^aC(O)OR^b, -Q⁴-SO₂R^a, Q⁴-CONR^aR^b, -Q⁴-CO₂R^a, -Q⁴-SO₂NR^aR^b, -Q⁴-NR^aSO₂R^b y -Q⁴-NR^aSO₂NR^bR^c;

Q⁴ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

10 R^a, R^b y R^c representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo;

15 R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^d, -SR^d, -NR^dR^e, -CONR^dR^e, -NR^dCOR^e, -NR^dCONR^eR^f, -COR^d, -C(O)OR^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^dR^e, -NR^dSO₂R^e, NR^dSO₂NR^eR^f, -NR^dC(O)OR^e, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -Q⁵-R^d, -Q⁵-NR^dCONR^eR^f, -Q⁵-NR^dR^e, -Q⁵-COR^d, -Q⁵-NR^dCOR^e, -Q⁵-NR^dC(O)OR^e, -Q⁵-SO₂R^d, Q⁵-CONR^dR^e, -Q⁵-CO₂R^d, -Q⁵-SO₂NR^dR^e, -Q⁵-NR^dSO₂R^e y -Q⁵-NR^dSO₂NR^eR^f;

Q⁵ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

20 R^d, R^e y R^f representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo;

25 R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^g, -SR^g, -NR^gR^h, -CONR^gR^h, -NR^gCOR^h, -NR^gCONR^hRⁱ, -COR^g, -C(O)OR^g, -SO₂R^g, -SO₂NR^gR^h, -NR^gSO₂R^h, NR^gSO₂NR^hRⁱ, -NR^gC(O)OR^h, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -Q⁶-R^g, -Q⁶-NR^gCONR^hRⁱ, -Q⁶-NR^gR^h, -Q⁶-COR^g, -Q⁶-NR^gCOR^h, -Q⁶-NR^gC(O)OR^h, -Q⁶-SO₂R^g, -Q⁶-CONR^gR^h, -Q⁶-CO₂R^g, -Q⁶-SO₂NR^gR^h, -Q⁶-NR^gSO₂R^h y -Q⁶-NR^gSO₂NR^hRⁱ;

Q⁶ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆; y

R^g, R^h y Rⁱ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo; y

30 en donde dichos grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilenilo C₁-C₆ y alquenileno C₂-C₆, están cada uno independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

En un aspecto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 En otro aspecto, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer o una enfermedad o afección que implican disfunción mitocondrial.

Breve descripción de las figuras

40 La Figura 1 es un gráfico que muestra la actividad proteolítica de USP30 medida utilizando un ensayo de polarización de fluorescencia. Varios volúmenes de USP30 purificada como se indicó se incubaron con un péptido marcado con TAMRA conectado a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.

Descripción detallada de la invención

45 Las definiciones y explicaciones siguientes corresponden a los términos tal como se utilizan en toda la presente memoria, incluidas la memoria descriptiva y las reivindicaciones. La referencia a los compuestos como se describe en la presente memoria (p. ej., un compuesto de fórmula (I)), incluye la referencia a la fórmula (I) y la fórmula (II) incluyendo cualquiera de sus realizaciones subgenéricas, p. ej., fórmula (IA), (IB) o (IC) (incluidas todas las realizaciones subgenéricas de las mismas).

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

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, un grupo sustituyente (o

conector) alquilo, alquileo, alcoxi, alqueno, alquenoileno o alquino o un radical alquilo, alqueno en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Las cadenas de alquilo, alquileo, alqueno y alquenoileno también pueden incluir heteroátomos intermedios tales como oxígeno.

5 **Alquilo C_x-C_y** se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado que tiene átomos de carbono x-y que pueden ser lineales o ramificados. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. "Ramificado" significa que está presente en el grupo al menos un punto de ramificación de carbono. Por ejemplo, terc-butilo e isopropilo son ambos grupos ramificados. Los ejemplos de los grupos alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃ dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, Q¹, Q², Q³, X y dentro de la definición de los sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria. Los ejemplos de alquilo C₁-C₆ sustituido por lo tanto incluyen CF₃, CH₂CF₃, CH₂CN, CH₂OH y CH₂CH₂OH.

15 Un grupo o radical alquileo **C_x-C_y** pueden ser lineales o ramificados y se refieren a un grupo hidrocarbonado divalente que tiene un átomo de hidrógeno menos que alquilo C_x-C_y como se definió anteriormente. Alquileo C₁-C₆ puede incluir heteroátomos intermedios tales como oxígeno y, por lo tanto, incluye grupos alquilenoxi. Alquilenoxi como se emplea en la presente memoria también se extiende a realizaciones en las que el átomo, o un átomo, de oxígeno (p. ej., un solo átomo de oxígeno) se encuentra dentro de la cadena de alquileo, por ejemplo, CH₂CH₂OCH₂ o CH₂OCH₂.
20 Los ejemplos de los grupos alquileo C₁-C₆ incluyen metileno, metilenoxi, etileno, etilenoxi, n-propileno, n-propilenoxi, n-butileno, n-butilenoxi, metilmetileno y dimetilmetileno. A menos que se indique lo contrario, alquileo C₁-C₆, alquileo C₁-C₄ y alquileo C₁-C₃ dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, Q¹, Q², Q³, L y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria.

25 **Alqueno C₂-C₆** se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,2-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. A menos que se indique lo contrario, alqueno C₂-C₆ dentro de las definiciones de Q¹, Q², Q³ y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria.
30

Alquenoileno C₂-C₆ se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene un átomo de hidrógeno menos que alqueno C₂-C₆ como se definió anteriormente. Los ejemplos de alquenoileno C₂-C₆ incluyen etenileno, propenileno y butenileno. A menos que se indique lo contrario, alquenoileno C₂-C₆ y alquenoileno C₂-C₄ dentro de la definición de sustituyentes para Q¹, Q², Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ y L, pueden estar no sustituidos o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria.
35

Alquino C₂-C₆ se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 1-hexinilo. A menos que se especifique lo contrario, alquino C₂-C₆ dentro de las definiciones de Q¹, Q², Q³ y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria.
40

Alcoxi C₁-C₆ se refiere a un grupo o parte de un grupo que tiene un grupo alquilo -O-C_x-C_y de acuerdo con la definición de alquilo C_x-C_y de más arriba. Alcoxi C₁-C₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. El alcoxi tal como se emplea en la presente memoria también se extiende a realizaciones en las que el átomo, o un átomo, de oxígeno (p. ej., un solo átomo de oxígeno) se encuentra dentro de la cadena alquílica, por ejemplo, CH₂CH₂OCH₃ o CH₂OCH₃. Por lo tanto, el alcoxi se puede conectar a través del carbono al resto de la molécula, por ejemplo, -CH₂CH₂OCH₃, o alternativamente, el alcoxi se conecta a través del oxígeno al resto de la molécula, por ejemplo -O-alquilo C₁-C₆. En un caso, el alcoxi se conecta a través del oxígeno al resto de la molécula, pero el grupo alcoxi contiene un átomo de oxígeno adicional, por ejemplo, OCH₂CH₂OCH₃. A menos que se especifique lo contrario, alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₃ dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, X pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₆ sustituido por lo tanto incluye OCF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃ y OCH₂COCH₃. Por ejemplo, OCF₃, OCH₂CF₃ y OCH₂COCH₃.
45
50

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

El término "**oxo**" significa = O.

55 El término "**amino**" significa -NH₂.

Para evitar dudas, se entenderá que los anillos de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo descritos en la presente memoria y dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, X, anillo A, anillo B, anillo C, y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, no incluyen ninguna estructura anular inestable o,

en el caso de sistemas anulares heteroarílicos y heterocíclicos, ningún enlace O-O, O-S o S-S. Los sistemas anulares pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Los sistemas anulares bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas anulares puenteados, fusionados y espiro. Un sustituyente si está presente puede estar anclado a cualquier átomo anular adecuado que puede ser un átomo de carbono o, en el caso de sistemas anulares heteroarílicos y heterocíclicos, un heteroátomo. La sustitución en un anillo también puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de la sustitución. Por ejemplo, la sustitución en un anillo de fenilo puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de sustitución de carbono a nitrógeno, dando como resultado un anillo de piridina.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, no aromático, en donde todos los átomos del anillo son carbono y tienen el número de átomos anulares indicados. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₁₀ se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₀ son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y decahidronaftaleno. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas anulares puenteados tales como bicicloheptano y biciclooctano. A menos que se especifique lo contrario, cicloalquilo dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, X, anillo C, y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria.

Un grupo/radical **"arilo"** se refiere a cualquier grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico que comprende al menos un grupo aromático y que tiene de 5 a 10 miembros anulares de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Los anillos bicíclicos pueden ser anillos aromáticos fusionados donde ambos anillos son aromáticos, por ejemplo, naftaleno. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, más preferiblemente fenilo. A menos que se especifique lo contrario, arilo dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, X, anillo C, y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria.

"Heteroarilo" como se emplea en la presente memoria significa un radical aromático poliinsaturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, o de 4 a 10 miembros, o de 5 a 10 miembros, que contiene al menos uno y hasta 5 heteroátomos, en particular 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono, en combinaciones estables conocidas por el experto en la técnica. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo de heteroarilo se oxidan opcionalmente, y los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente. Un anillo de heteroarilo puede ser un anillo aromático único o un anillo bicíclico fusionado donde el sistema anular bicíclico puede ser aromático, o uno de los anillos fusionados es aromático y el otro está al menos parcialmente saturado. En tales casos, el anclaje del anillo bicíclico al grupo del que es sustituyente, p. ej., con respecto al núcleo de cianopirrolidina, es a través del anillo aromático del biciclo. En un ejemplo, un heteroarilo bicíclico es aquel en el que todo el sistema anular fusionado es aromático. Un heteroarilo bicíclico puede tener al menos un heteroátomo en cualquiera de los anillos fusionados, es decir, puede estar anclado al grupo del que es sustituyente, ya sea a través de un anillo que contiene heteroátomos o un anillo que contiene solo carbono. El punto de anclaje del heteroarilo al grupo del que es sustituyente puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo (p. ej., nitrógeno). En los casos en que el anillo B de fórmula (IB) es un heteroarilo, el anillo que incorpora el nitrógeno de sulfamida es un anillo aromático que puede fusionarse con otro anillo aromático o parcialmente saturado. En los casos en que el anillo C de fórmula (IC) es un heteroarilo, el anillo es un anillo aromático que se puede fusionar con otro anillo aromático o parcialmente saturado. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizino, isoindolilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolipiridinilo, tiazolopiridinilo, triazinilo, dihidropiridinilo, quinoxalinilo y carbazolilo. A menos que se especifique lo contrario, heteroarilo dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, X, anillo B, anillo C, y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria.

"Heterociclilo" o **"heterocíclico"** como se emplea en la presente memoria para describir un anillo significan, a menos que se indique lo contrario, un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, no aromático, un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde el sistema anular bicíclico es no aromático o un anillo tricíclico parcialmente insaturado, teniendo el anillo mono-, bi- o tri-cíclico, por ejemplo, de 3 a 14 miembros, o de 3 a 10 miembros, o de 4 a 10 miembros, donde al menos un miembro y hasta 5 miembros, particularmente 1, 2 o 3 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono, en combinaciones estables conocidas por los expertos en la técnica. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo heterocíclico se oxidan opcionalmente, y los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente. Como se emplea en la presente memoria, el anillo heterocíclico puede ser un anillo fusionado a otro sistema anular para formar un biciclo, es decir, uno o dos de los carbonos del anillo heterocíclico son comunes a un sistema anular adicional. En los casos en que el heterociclilo es un anillo bicíclico, el anclaje al grupo del que es sustituyente con respecto al núcleo de cianopirrolidina es a través del anillo no aromático, en donde el anillo no aromático se puede fusionar con un anillo adicional que puede ser aromático o no aromático. Por ejemplo, R² y R³ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que incorpora el nitrógeno y azufre de la sulfamida, y que también se conoce como anillo A en la fórmula (IA). En el caso en el que el heterociclilo es un anillo bicíclico, el segundo anillo (es decir, la porción del anillo que no incluye -N-S(O₂)-N-) puede ser aromático, p. ej. un fenilo, piridilo, pirazolilo o similares fusionados. En el caso de un anillo

heterocíclico tricíclico, el anillo heterocíclico puede formar el anillo central y fusionarse a otros dos sistemas anulares que son preferiblemente aromáticos. El heterociclilo se puede conectar a través del carbono o un heteroátomo al resto de la molécula y la conexión puede ser a través del heterociclilo central o de cualquiera de los anillos terminales fusionados. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, azepano, diazepano, dihidrofuranilo (p. ej., 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolano, morfolino, oxazolidino, oxazinanilo, indolino, isoindolino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tiomorfolino, dihidropirano (p. ej. 3,4-dihidropirano, 3,6-dihidropirano), homopiperazino, dioxano, hexahidropirimidino, pirazolino, pirazolidino, 4H-quinolizino, quinuclidino, tetrahidropirano, tetrahidropiridino, tetrahidropirimidino, tetrahidrotiofeno, tiazolidino, benzopirano, tetrahidrotiazolopiridino, tetrahidroquinolino, benzomorfolino, tetrahidroisoquinolino y carbazolilo. A menos que se especifique lo contrario, heterociclilo dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, X, anillo A, anillo B, anillo C, y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente memoria. Los anillos de heterociclilo sustituidos incluyen, por ejemplo, 4,5-dihidro-1H-maleimido, tetrametilensulfóxido e hidantoinilo.

"Opcionalmente sustituido" como se aplica a cualquier grupo significa que dicho grupo puede estar, si se desea, sustituido con uno o más sustituyentes (p. ej., 1, 2, 3 o 4 sustituyentes) que pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de sustituyentes adecuados para alquilo C₁-C₆ "sustituido" y "opcionalmente sustituido" (incluido alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃), alcoxi C₁-C₆ (incluido alcoxi C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₃), -alqueno C₂-C₆ y -alquino C₂-C₆, por ejemplo dentro de las definiciones de R¹, R², R³, Rⁱ, R^j, R^k, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, Q¹, Q², Q³, X y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, y alqueno C₁-C₆ (incluido alqueno C₁-C₃) y alqueno C₂-C₆, por ejemplo dentro de las definiciones de Rⁱ, R^j, R^k, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, Q¹, Q², Q³ y L, incluyen alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ (un mimético conocido de nitro), en particular, halógeno (preferiblemente flúor o cloro), hidroxilo y ciano. Por ejemplo, los sustituyentes adecuados incluyen halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular, halógeno (preferiblemente flúor o cloro), hidroxilo y ciano.

Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los anillos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos", es decir, anillos de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, por ejemplo dentro de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ, X, anillo A, anillo B, anillo C, y dentro de la definición de sustituyentes para R⁴, R⁵ y R⁶, incluyen halógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₃, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₃, ciano, amino, nitro o SF₅ (un mimético conocido de nitro), arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquil(C₁-C₃)amino, alquil(C₂-C₆)amino, dialquil(C₁-C₃)amino, acil(C₁-C₃)amino, diacil(C₁-C₃)amino, carboxi, alcoxi(C₁-C₃)carbonilo, carboxamido, carbamoilo, monocarbamoilo C₁-C₃, dicarbamoilo C₁-C₃ o cualquiera de los anteriores en los que un radical hidrocarbilo está sustituido con halo. En grupos que contienen un átomo de oxígeno, tales como hidroxilo y alcoxi, el átomo de oxígeno se puede reemplazar por azufre para formar grupos tales como tio (SH) y tioalquilo (S-alquilo). Los sustituyentes opcionales por lo tanto incluyen grupos tales como S-metilo. En los grupos tioalquilo, el átomo de azufre se puede oxidar adicionalmente para formar un sulfóxido o sulfona y, por lo tanto, los sustituyentes opcionales incluyen grupos tales como S(O)-alquilo y S(O)₂-alquilo.

Los ejemplos de sustituyentes adecuados para anillos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos" incluyen en particular flúor, cloro, oxo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo, en donde el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅. En particular, los sustituyentes adecuados para los anillos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos" descritos en la presente memoria incluyen flúor, cloro, oxo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular, uno o más átomos de flúor.

Los grupos sustituidos incluyen, por ejemplo, Br, Cl, F, CN, Me, Et, Pr, OMe, OEt, OPr, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(O)NHCH₃, ciclopropilo, fenilo, etc. En el caso de grupos arilo, las sustituciones pueden estar en forma de anillos de átomos de carbono adyacentes en el anillo de arilo, por ejemplo, acetales cíclicos tales como O-CH₂-O.

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

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

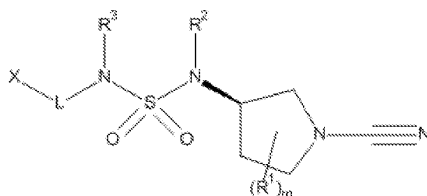
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de adición (por ejemplo, fosfatos, nitratos, sulfatos, boratos, acetatos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos,

metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos e hidroháluros), sales derivadas de bases orgánicas (tales como litio, potasio y sodio), sales de aminoácidos (tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, cisteína, metionina y prolina), bases inorgánicas (tales como trietilamina, hidróxido, colina, tiamina y N-N'-diacetiletilendiamina). Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención.

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

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

Se incluye en la presente memoria el compuesto de acuerdo con la fórmula (II)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es un número entero de 0 a 3;

cada caso de R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo opcionalmente sustituido, o R² junto con R³ forma un anillo opcionalmente sustituido adicionalmente;

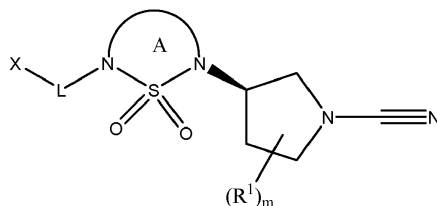
R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo opcionalmente sustituido, o R³ junto con R² forma un anillo opcionalmente sustituido adicionalmente, o R³ junto con X forma un anillo opcionalmente sustituido;

L representa un enlace, un conector de -alquileno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido o forma parte de un anillo con X y R³;

X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo opcionalmente sustituido, o X junto con R³ forma un anillo opcionalmente sustituido.

En particular, R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido

También se incluye en la presente memoria el compuesto de acuerdo con la fórmula (IIA)



(IIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es un número entero de 0 a 3;

5 cada caso de R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo A representa un anillo de heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

L representa un enlace, un conector de -alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno -C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo opcionalmente sustituido.

10 En particular, R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido

A partir de la estructura de las fórmulas (II) y (IIA) se entenderá que el enlace que ancla el hidrógeno o R¹ según sea el caso, a la posición C₃ del anillo de pirrolidina estará representada por un enlace discontinuo, es decir, el compuesto tendrá una configuración (R).

15 **Isótopos**

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ¹H, ²H (D), y ³H (T). Del mismo modo, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ¹²C, ¹³C y ¹⁴C y ¹⁶O y ¹⁸O. Los ejemplos de isótopos incluyen ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, y ³⁵S.

20 De manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo también cubre variaciones en las que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo tiene la forma de un isótopo de deuterio o tritio, p. ej. como en un grupo etilo en el que los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

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

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

Formas cristalinas y amorfas

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

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

Sin embargo, la invención descrita en la presente memoria se refiere a todas las formas cristalinas, solvatos e hidratos

de cualquiera de los compuestos descritos así preparados. En la medida en que cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria tenga centros ácidos o alcalinos tales como carboxilatos o grupos amino, todas las formas de sal de dichos compuestos se incluyen en la presente memoria. En el caso de usos farmacéuticos, se debe considerar que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

30 Los profármacos de los compuestos se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones típicamente se logran sintetizando el compuesto parental con un sustituyente profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrido, carboxilo o carbonilo en un compuesto está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrido, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

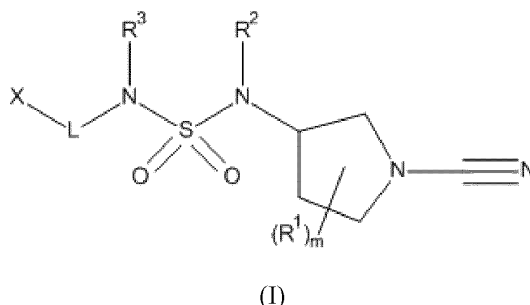
35 Los ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados N-acilados y bases de N-Mannich. Se puede encontrar información general sobre profármacos, p. ej. en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" pág. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985)).

40 Los compuestos de la invención pueden metabolizarse *in vivo*. Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente descripción. El término "metabolitos" se refiere a todas las moléculas derivadas de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención en una célula u organismo, preferiblemente mamífero. Preferiblemente, el término se refiere a moléculas que difieren de cualquier molécula que esté presente en cualquiera de tales células u organismos en condiciones fisiológicas.

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

Los compuestos descritos en la presente memoria se caracterizan por un núcleo de cianopirrolidina con un grupo sulfamida anclado al anillo de cianopirrolidina, en donde el grupo sulfamida puede estar sustituido con un anillo opcionalmente sustituido.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



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

5 m es un número entero de 0 a 3;

cada caso de R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 6 miembros;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros, o R² junto con R³ forma un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros;

10 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros, o R³ junto con R² forma un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, o R³ junto con X forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L representa un enlace covalente, un conector de alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

15 X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, o X junto con R³ forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

en donde cuando el grupo X es un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más -Q¹-(R⁴)_n, en donde cada -Q¹-(R⁴)_n es igual o diferente;

20 en donde el anillo formado por R² junto con R³ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q²-(R⁵)_p, en donde cada Q²-(R⁵)_p es igual o diferente;

en donde el anillo formado por el grupo X junto con R³ está opcionalmente sustituido con uno o más Q³-(R⁶)_q, en donde cada Q³-(R⁶)_q es igual o diferente;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

25 q es 0 o 1;

Q¹, Q² y Q³ representan cada uno independientemente halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR¹, -SR¹, -NR¹R¹, -CONR¹R¹, -NR¹COR¹, -NR¹CONR¹R¹, -COR¹, -C(O)OR¹, -SO₂R¹, -SO₂NR¹R¹, -NR¹SO₂R¹, NR¹SO₂NR¹R¹, -NR¹C(O)OR¹, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, C(O)O, -CONR¹-, -NR¹-, -NR¹CO-, -NR¹CONR¹-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂-, -NR¹SO₂NR¹-, -NR¹C(O)O-, -NR¹C(O)OR¹, alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilenilo C₁-C₆;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros;

35 R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^bR^c, -COR^a, -C(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^bR^c, -NR^aC(O)OR^b, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -Q⁴-R^a, -Q⁴-NR^aCONR^bR^c, -Q⁴-NR^aR^b, -Q⁴-COR^a, -Q⁴-NR^aCOR^b, -Q⁴-NR^aC(O)OR^b, -Q⁴-SO₂R^a, -Q⁴-CONR^aR^b, -Q⁴-CO₂R^a, -Q⁴-SO₂NR^aR^b, -Q⁴-NR^aSO₂R^b y -Q⁴-NR^aSO₂NR^bR^c;

40 Q⁴ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

R^a, R^b y R^c representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo;

5 R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^d, -SR^d, -NR^dR^e, -CONR^dR^e, -NR^dCOR^e, -NR^dCONR^eR^f, -COR^d, -C(O)OR^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^dR^e, -NR^dSO₂R^e, NR^dSO₂NR^eR^f, -NR^dC(O)OR^e, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -Q⁵-R^d, -Q⁵-NR^dCONR^eR^f, -Q⁵-NR^dR^e, -Q⁵-COR^d, -Q⁵-NR^dCOR^e, -Q⁵-NR^dC(O)OR^e, -Q⁵-SO₂R^d, Q⁵-CONR^dR^e, -Q⁵-CO₂R^d, -Q⁵-SO₂NR^dR^e, -Q⁵-NR^dSO₂R^e y -Q⁵-NR^dSO₂NR^eR^f;

Q⁵ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

10 R^d, R^e y R^f representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo;

15 R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^g, -SR^g, -NR^gR^h, -CONR^gR^h, -NR^gCOR^h, -NR^gCONR^hRⁱ, -COR^g, -C(O)OR^g, -SO₂R^g, -SO₂NR^gR^h, -NR^gSO₂R^h, NR^gSO₂NR^hRⁱ, -NR^gC(O)OR^h, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -Q⁶-R^g, -Q⁶-NR^gCONR^hRⁱ, -Q⁶-NR^gR^h, -Q⁶-COR^g, -Q⁶-NR^gCOR^h, -Q⁶-NR^gC(O)OR^h, -Q⁶-SO₂R^g, -Q⁶-CONR^gR^h, -Q⁶-CO₂R^g, -Q⁶-SO₂NR^gR^h, -Q⁶-NR^gSO₂R^h y -Q⁶-NR^gSO₂NR^hRⁱ;

Q⁶ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquilenilo C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆; y

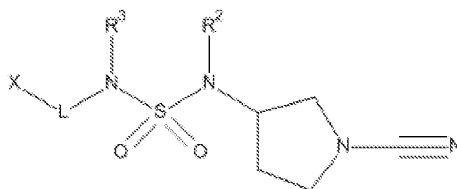
20 R^g, R^h y Rⁱ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo; y

en donde dichos grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilenilo C₁-C₆ y alquenileno C₂-C₆, están cada uno independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

25 m es un número entero de 0 a 3 (es decir, 0, 1, 2 o 3). Preferiblemente, m es 0, 1 o 2. En particular, m es 0 o 1. Más particularmente, m es 0. Cuando m es 0, R¹ está ausente.

30 Cada caso de R¹ se puede seleccionar del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. El anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 6 miembros se puede definir según las definiciones de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo que se encuentran en la presente memoria. En particular, R¹ se puede seleccionar del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R¹ es flúor, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₃ en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor o alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor. En particular, R¹ es metilo

35 Los compuestos pueden estar en la forma donde m es 0 y, por lo tanto, R¹ está ausente. En tales casos, los compuestos pueden ser de fórmula (IAA):



(IAA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

40 R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo opcionalmente sustituido, o R² junto con R³ forma un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo opcionalmente sustituido, o R³ junto con R² forma un anillo opcionalmente sustituido, o R³ junto con X forma un anillo opcionalmente sustituido;

L representa un enlace covalente, un alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido o forma parte de un anillo con X y R³;

45 X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un anillo opcionalmente sustituido, o X junto con R³

forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

R^2 y R^3 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros (p. ej., 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más $-Q^2-(R^5)_p$. El anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros se puede definir de acuerdo con la definición de anillo heterocíclico que se encuentra en la presente memoria. El anillo heterocíclico puede ser monocíclico o bicíclico. Alternativamente, R^2 y R^3 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, p. ej. alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_3 , o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros). El anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros se puede definir de acuerdo con las definiciones de anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo que se encuentran en la presente memoria. El anillo de 3 a 10 miembros puede ser monocíclico o bicíclico. Alternativamente, R^2 representa hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, p. ej. alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_3 y R^3 junto con X forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-(R^6)_q$. El anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros se puede definir según las definiciones de anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo que se encuentran en la presente memoria. El anillo de 4 a 10 miembros puede ser monocíclico o bicíclico.

Cuando R^2 y R^3 junto con los átomos de nitrógeno a los que están anclados forman un anillo de heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, el anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente (es decir, además de la sustitución dioxo en el átomo de azufre) con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^2-(R^5)_p$, en particular, el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos de $-Q^2-(R^5)_p$ en donde cada $-Q^2-(R^5)_p$ es igual o diferente. El heterociclilo de 4 a 10 miembros se puede definir de acuerdo con las definiciones de anillo de heterociclilo que se encuentran en la presente memoria. En particular, el heterociclilo de 4 a 10 miembros se puede denominar "anillo A" y se puede seleccionar entre 1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-ilo, 2,2-dioxidobenzoc[1,2,5]tiadiazol-1(3H)-ilo y 1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo.

L representa un enlace covalente, un conector de alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido o forma parte de un anillo de heterociclilo o heteroarilo con X y R^3 . Preferiblemente, L representa un enlace covalente o alquileo C_1-C_3 , en donde el alquileo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 . Cuando R^3 junto con X forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, L forma parte del anillo y preferiblemente representa un enlace covalente.

X representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_3), un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^1-(R^4)_n$, o X junto con R^3 y un nitrógeno de sulfamida forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-Q^3-(R^6)_q$.

Cuando X junto con R^3 , y el nitrógeno de sulfamida al que están anclados, forman un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros, el anillo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^3-(R^6)_q$, en particular, el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos de $-Q^3-(R^6)_q$ en donde cada $-Q^3-(R^6)_q$ es igual o diferente. El anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros se puede definir de acuerdo con las definiciones de heterociclilo y heteroarilo que se encuentran en la presente memoria y puede ser monocíclico o bicíclico. En particular, el anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros se puede denominar "anillo B" y se puede seleccionar entre piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, benzopiperidinilo, dihidroisoquinolinilo y dihidropirazol[1,5-a]pirimidinilo.

Cuando X representa un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros, el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^1-(R^4)_n$, en particular, el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o dos de $-Q^1-(R^4)_n$ en donde cada $-Q^1-(R^4)_n$ es igual o diferente. El anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros se puede definir de acuerdo con las definiciones de anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo que se encuentran en la presente memoria y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico. En particular, el anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros se puede denominar "anillo C" y se puede seleccionar entre fenilo y benzimidazol.

En todos los casos descritos en la presente memoria, n, p y q representan cada uno independientemente 0 o 1.

Q^1 , Q^2 y Q^3 representan cada uno independientemente halógeno, ciano, oxo, nitro, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-CONR'R''$, $-NR'COR''$, $-NR'CONR''R'''$, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR'SO_2R''$, $NR'SO_2NR''R'''$, $-NR'C(O)OR''$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquínilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-CONR'-$, $-NR'-$, $-NR'CO-$, $-NR'CONR''-$, $-SO_2NR'-$, $-NR'SO_2-$, $-NR'SO_2NR''-$, $-NR'C(O)O-$, $-NR'C(O)OR''$, alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

R' , R'' y R''' representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido.

Cuando n, p o q es 1, R⁴, R⁵ y R⁶ respectivamente representan un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (cuando n es 0, Q¹ está presente y R⁴ está ausente; cuando p es 0, Q² está presente y R⁵ está ausente; cuando q es 0, Q³ está presente y R⁶ está ausente).

5 En particular, Q¹, Q² y Q³ representan cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, preferiblemente un alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₃, un enlace covalente o alquileo C₁-C₆, preferiblemente un alquileo C₁-C₄ o alquileo C₁-C₃, en donde el alquilo o alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor.

10 En particular, R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₃ o alquileo C₁-C₃, en donde el alquilo, alcoxi y alquileo están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor.

15 R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros. El anillo puede ser monocíclico o bicíclico. El anillo se puede seleccionar entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalenilo, fenilo, naftilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, isoindolinilo, triazinilo, dihidropiridinilo, quinoxalinilo, benzomorfolinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo (p. ej. 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolanilo, morfolinilo, oxazolidinilo, oxazinanilo, indolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo (p. ej. 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), homopiperazinilo, dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 4H-quinolizínilo, quinuclidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidroriofenilo, tiazolidinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, benzomorfolinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

25 R⁴, R⁵ y R⁶ pueden representar cada uno independientemente un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido de 4, 5 o 6 miembros.

Alternativamente, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden representar cada uno independientemente un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

30 En particular, R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros, tal como azetidínilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, piridinilo, imidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, dihidroindenilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxadiazolilo, triazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazopirazinilo, oxazolilo, y quinolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido.

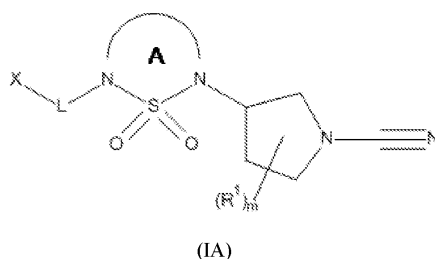
35 Más particularmente, R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 4, 5 o 6 miembros. Cada anillo de R⁴, R⁵ y R⁶ se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirazolilo, morfolinilo, isoxazolilo, azetidínilo, pirrolidinilo y piperazinilo. En particular, cada anillo de R⁴, R⁵ y R⁶ puede ser independientemente un fenilo o piridinilo sustituido o no sustituido.

40 En todos los casos descritos en la presente memoria, R⁴ puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^bR^c, -COR^a, -C(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^bNR^aSO₂NR^bR^c, -NR^aC(O)OR^b, opcionalmente sustituido -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquileo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -Q⁴-R^a, -Q⁴-NR^aCONR^bR^c, -Q⁴-NR^aR^b, -Q⁴-COR^a, -Q⁴-NR^aCOR^b, -Q⁴-NR^aC(O)OR^b, -Q⁴-SO₂R^a, -Q⁴-CONR^aR^b, -Q⁴-CO₂R^a, -Q⁴-SO₂NR^aR^b, -Q⁴-NR^aSO₂R^b y -Q⁴-NR^aSO₂NR^bR^c, en donde el alquilo, alcoxi, alquileo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

50 En todos los casos descritos en la presente memoria, R⁵ puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^d, -SR^d, -NR^dR^e, -CONR^dR^e, -NR^dCOR^e, -NR^dCONR^eR^f, -COR^d, -C(O)OR^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^dR^e, -NR^dSO₂R^e, NR^dSO₂NR^eR^f, -NR^dC(O)OR^e, opcionalmente sustituido -alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido -alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido -alquileo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -Q⁵-R^d, -Q⁵-NR^dCONR^eR^f, -Q⁵-NR^dR^e, -Q⁵-COR^d, -Q⁵-NR^dCOR^e, -Q⁵-NR^dC(O)OR^e, -Q⁵-SO₂R^d, -Q⁵-CONR^dR^e, -Q⁵-CO₂R^d, -Q⁵-SO₂NR^dR^e, -Q⁵-NR^dSO₂R^e y -Q⁵-NR^dSO₂NR^eR^f, en donde el alquilo, alcoxi, alquileo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

55 En todos los casos descritos en la presente memoria, R⁶ puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^g, -SR^g, -NR^gR^h, -CONR^gR^h, -NR^gCOR^h, -NR^gCONR^hW, -COR^g, -C(O)OR^g, -SO₂R^g, -SO₂NR^gR^h, -NR^gSO₂R^h, NR^gSO₂NR^hRⁱ, -NR^gC(O)OR^h, -alquilo

- 5 C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -Q⁶-R^g, -Q⁶-NR^gCONR^hRⁱ, -Q⁶-NR^gR^h, -Q⁶-COR^g, -Q⁶-NR^gCOR^h, -Q⁶-NR^gC(O)OR^h, -Q⁶-SO²R^g, -Q⁶-CONR^gR^h, -Q⁶-CO²R^g, -Q⁶-SO₂NR^gR^h, -Q⁶-NR^gSO₂R^h y -Q⁶-NR^gSO₂NR^hRⁱ, en donde el alquilo, alcoxi, alqueno o alquino están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.
- Q⁴, Q⁵ y Q⁶ representan cada uno independientemente un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; y
- 10 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ y en donde el heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos de acuerdo con las definiciones proporcionadas en la presente memoria.
- 15 La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:
- m es 0 o 1;
- R¹ es flúor, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- 20 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o junto con R³ forma un heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos -Q²-(R⁵)_p que pueden ser iguales o diferentes;
- R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o junto con R² forma un heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos -Q²-(R⁵)_p que pueden ser iguales o diferentes, o R³ junto con X forma un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos -Q¹-(R⁴)_n que pueden ser iguales o diferentes;
- 25 L es un enlace covalente, alqueno C₁-C₃ o junto con X y R³ forma un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos -Q¹-(R⁴)_n que pueden ser iguales o diferentes;
- X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos -Q¹-(R⁴)_n que pueden ser iguales o diferentes, o X junto con R³ forma un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos -Q³-(R⁶)_q que pueden ser iguales o diferentes.
- n, p, q representan cada uno independientemente 0 o 1;
- 30 Q¹, Q², Q³, R⁴, R⁵, R⁶ se definen como antes. En particular, Q¹, Q² y Q³ se seleccionan independientemente entre halógeno, oxo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, enlace covalente, un átomo de oxígeno y alqueno C₁-C₃, en donde el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor e hidroxilo. En particular, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃ en donde
- 35 el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.
- En cada una de las fórmulas (IA), (IB) y (IC) a continuación, m es un número entero de 0 a 3 y cada caso de R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En particular, m es un número entero de 0 a 3 y cada caso de R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
- 40 m puede ser 0, 1 o 2. En particular, m es 0 o 1. Más particularmente, m es 0. Cuando m es 0, R¹ está ausente.
- Cada R¹ se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. Cada R¹ puede ser independientemente flúor, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor o alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor. En particular, R₁ es metilo.
- 45 En un aspecto de la invención, cuando R² y R³ juntos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, el compuesto de fórmula (I) se puede representar como la fórmula (IA):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L representa un enlace, un conector de alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

5 X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo opcionalmente sustituido;

el anillo A representa un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente.

L representa un enlace o un alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido. Preferiblemente, L representa un enlace o alquileo C₁-C₆, por ejemplo, alquileo C₁-C₃ (p. ej., metileno, etileno, propileno), en donde el alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor. En particular, L representa un enlace o metileno.

10 En particular, X puede representar un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

Cuando X representa un anillo de 3 a 14 miembros, se puede sustituir con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro)

-Q¹-(R⁴)_n, en donde cada -Q¹-(R⁴)_n es igual o diferente y en donde:

15 n es 0 o 1;

Q¹ representa halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR', -SR', -NR'R'', -CONR'R'', -NR'COR'', -NR'CONR'R''', -COR', -C(O)OR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR'SO₂R'', NR'SO₂NR'R''', -NR'C(O)OR'', -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, -CONR'-, -NR'-,

20 -NR'CO-, -NR'CONR'-, -SO₂NR'-, -NR'SO₂-, -NR'SO₂NR'-, -NR'C(O)O-, -NR'C(O)OR'', alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R', R'' y R''' representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

25 Cuando n es 1, R⁴ representa un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros (cuando n es 0, Q¹ está presente y R⁴ está ausente).

En particular, Q¹ se puede seleccionar del grupo que consiste en un enlace covalente, halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ en donde el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor. R⁴ puede ser un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

30 En particular, R⁴ se selecciona entre fenilo, piridinilo, pirazolilo, morfinilo e isoxaxolilo.

X puede ser un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros como se define en las definiciones de anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de 3 a 14 miembros que se encuentran en la presente memoria. En particular, el anillo de 3 a 14 miembros se selecciona entre fenilo, 9H-carbazol, isoxazol, pirazol, piridina, benzimidazol, pirimidina, benzomorfolina y pirrolidina.

35 Preferiblemente, el anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro de Q¹-(R⁴)_n. En particular, el anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos de Q¹-(R⁴)_n. Cada caso de Q¹-(R⁴)_n puede ser igual o diferente

40 Preferiblemente, cuando n es 1, Q¹ es un enlace o alquileo C₁-C₆, por ejemplo, alquileo C₁-C₃ y R⁴ es un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros. En particular, R⁴ es un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 4, 5 o 6 miembros, por ejemplo, fenilo, piridinilo, pirazolilo, azetidino, pirrolidinilo, morfinilo o isoxaxolilo.

Preferiblemente, cuando n es 0, Q¹ es halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆. En

particular, Q¹ es halógeno, oxo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de flúor, p. ej. Q¹ es CF₃.

En todos los casos descritos en la presente memoria, R⁴ puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b,

5 -NR^aCONR^bR^c, -COR^a, -C(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, NR^aSO₂NR^bR^c, -NR^aC(O)OR^b, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -Q⁴-R^a, -Q⁴-NR^aCONR^bR^c, -Q⁴-NR^aR^b, -Q⁴-COR^a, -Q⁴-NR^aCOR^b, -Q⁴-NR^aC(O)OR^b, -Q⁴-SO₂R^a, -Q⁴-CONR^aR^b, -Q⁴-CO₂R^a, -Q⁴-SO₂NR^aR^b, -Q⁴-NR^aSO₂R^b y -Q⁴-NR^aSO₂NR^bR^c, en donde el alquilo, alcoxi, alqueno o alquino están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

10 Q⁴ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; y

15 R^a, R^b y R^c representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ y en donde el heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos de acuerdo con las definiciones proporcionadas en la presente memoria.

20 Para los compuestos de fórmula (IA), el anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros de R⁴ puede estar no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, en particular, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

El anillo A puede ser un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico.

25 El anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros (anillo A de fórmula (IA)) se puede seleccionar entre anillos monocíclicos saturados tales como 1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo o 1,1-dioxido-1, 2,6-tiadiazinan-2-ilo o anillos bicíclicos parcialmente saturados tales como 2,2-dioxidobenzoc[1,2,5]tiadiazol-1(3H)-ilo, 1,4-dihidro-3H-pirido[3,4-c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo o 1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo. En particular, el anillo heterocíclico es un anillo de 5 a 10 miembros y se puede seleccionar entre 1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-ilo, 2,2-dioxidobenzoc[1,2,5]tiadiazol-1(3H)-ilo, 1,4-dihidro-3H-pirido[3,4-c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo y 1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo.

30 El anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros (anillo A) puede estar sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) de Q²-(R⁵)_p, en donde cada Q²-(R⁵)_p es igual o diferente y en donde:

p es 0 o 1;

35 Q² representa halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -CONR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR²R³, -COR¹, -C(O)OR¹, -SO₂R¹, -SO₂NR¹R², -NR¹SO₂R², -NR¹SO₂NR²R³, -NR¹C(O)OR², -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, C(O)O-, -CONR¹-, -NR¹-, -NR¹CO-, -NR¹CONR²-, -SO₂NR¹-, NR¹SO₂-, -NR¹SO₂NR²-, -NR¹C(O)O-, -NR¹C(O)OR², alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

40 R¹, R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido

Cuando p es 1, R⁵ representa un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros (cuando p es 0, Q² está presente y R⁵ está ausente).

45 Si se sustituye con Q²-(R⁵)_p, el anillo heterocíclico está preferiblemente sustituido con uno o dos, más preferiblemente con uno, de Q²-(R⁵)_p que puede ser igual o diferente. En una realización, cuando el anillo heterocíclico es monocíclico, el anillo no está sustituido con Q²-(R⁵)_p. En otra realización, cuando el anillo heterocíclico es bicíclico, el anillo no está sustituido con Q²-(R⁵)_p o se sustituye con solo un Q²-(R⁵)_p. Preferiblemente p es 1, Q² es un enlace covalente y R⁵ es un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros, p. ej. fenilo, pirazol o morfolinilo.

50 La sustitución con uno o más Q²-(R⁵)_p es además de la sustitución -L-X- en el nitrógeno terminal de la sulfamida, p. ej. cuando L es un enlace covalente y X es alquilo C₁-C₆, y la sustitución dioxo en el azufre de la sulfamida. En algunos casos, el anillo A estará sustituido solo con la sustitución dioxo en el azufre de la sulfamida, es decir, cuando L es un enlace covalente, X es hidrógeno y el anillo A no está sustituido con Q²-(R⁵)_p.

En todos los casos descritos en la presente memoria, R⁵ puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^d, -SR^d, -NR^dR^e, -CONR^dR^e, -NR^dCOR^e, -NR^dCONR^eR^f, -COR^d, -C(O)OR^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^dR^e, -NR^dSO₂R^e, -NR^dSO₂NR^eR^f, -NR^dC(O)OR^e, -alquilo C₁-C₆

opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido,

-alquinilo C₂-C₆, opcionalmente sustituido -Q⁵-R^d, -Q⁵-NR^dCONR^eR^f, -Q⁵-NR^dR^e, -Q⁵-COR^d, -Q⁵-NR^dCOR^e, -Q⁵-NR^dC(O)OR^e, -Q⁵-SO₂R^d, Q⁵-CONR^dR^e, -Q⁵-CO₂R^d, -Q⁵-SO₂NR^dR^e, -Q⁵-NR^dSO₂R^e y -Q⁵-NR^dSO₂NR^eR^f, en donde el alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

Q⁵ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; y

R^d, R^e y R^f representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ y en donde el heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos de acuerdo con las definiciones proporcionadas en la presente memoria.

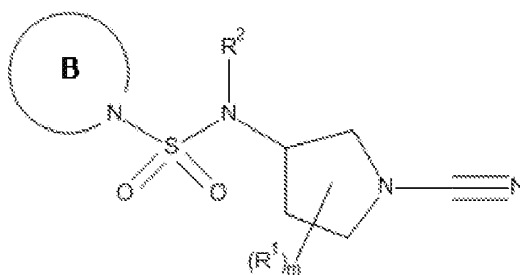
Para los compuestos de fórmula (IA), el anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros de R⁵ puede estar no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, en particular, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IA) en donde X es un anillo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) -Q¹-(R⁴)_n y L, m, R¹ y el anillo A se han definido en la presente memoria.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IA) en donde L es un enlace o alquileo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, X es un anillo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos -Q¹-(R⁴)_n y m, R¹ y el anillo A se han definido en la presente memoria.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IA) en donde L es un enlace o alquileo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, X es un anillo de 3 a 14 miembros

En otro aspecto de la invención, cuando R³ junto con X forma un anillo heterocíclico, el compuesto puede estar representado por la fórmula (IB):



(IB)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

el anillo B es un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

R² puede representar hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. En particular, R² es hidrógeno

El anillo heterocíclico (anillo B) puede ser un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más Q³-(R⁶)_q, en donde cada Q³-(R⁶)_q es igual o diferente y en donde:

q es 0 o 1;

Q³ representa halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR', -SR', -NR'R'', -CONR'R'', -NR'COR'', -NR'CONR''R''', -COR', -C(O)OR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR'SO₂R'', -NR'SO₂NR''R''', -NR'C(O)OR'', -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, C(O)O, -CONR'-, -NR'-, -NR'CO-, -NR'CONR''-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, -NR'SO₂NR''-, -NR'C(O)O-, -NR'C(O)OR'', alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R', R'' y R''' representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Cuando q es 1, R⁶ representa un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros (cuando q es 0, Q³ está presente y R⁶ está ausente).

- 5 Preferiblemente, el anillo B es un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido. El anillo de heterociclilo y heteroarilo se puede definir de acuerdo con la definición de heterociclilo y heteroarilo que se encuentra en la presente memoria.

En particular, el anillo B es un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros. El anillo B puede ser un anillo de heterociclilo o de heteroarilo de 5 o 6 miembros, y en particular, un anillo de heterociclilo.

- 10 Alternativamente, el anillo B puede ser un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 9 o 10 miembros. Más particularmente, el anillo B se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, benzopiperidinilo, dihidroisoquinolinilo y dihidropirazolol[1,5-a]pirimidinilo.

- 15 Preferiblemente, el anillo B no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro de Q³-(R⁶)_q. En particular, el anillo B no está sustituido o está sustituido con uno o dos de Q³-(R⁶)_q. Cada caso de Q³-(R⁶)_q puede ser igual o diferente. Más particularmente, el anillo B no está sustituido o está sustituido con uno de Q³-(R⁶)_q. Q³, R⁶ y q se han definido en la presente memoria.

Preferiblemente, cuando q es 1, Q³ es un enlace o alquileo C₁-C₆, por ejemplo, alquileo C₁-C₃ y R⁶ es un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En particular, R⁶ es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. R⁶ puede ser un anillo de arilo o heteroarilo de 6 miembros. Más particularmente, R⁶ es fenilo

- 20 Preferiblemente, cuando q es 0, Q³ está opcionalmente sustituido alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En particular, Q³ es alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de flúor. Más particularmente, Q³ es metoxi

En todos los casos descritos en la presente memoria, R⁶ puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^g, -SR^g, -NR^gR^h, -CONR^gR^h, -NR^gCOR^h,

- 25 -NR^gCONR^hRⁱ, -COR^g, -C(O)OR^g, -SO₂R^g, -SO₂NR^gR^h, -NR^gSO₂R^h, -NR^gSO₂NR^hRⁱ, -NR^gC(O)OR^h, opcionalmente sustituido -alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido -alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido -alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, opcionalmente sustituido -alqueno C₂-C₆, -Q⁶-R^g, -Q⁶-NR^gCONR^hRⁱ, -Q⁶-NR^gR^h, -Q⁶-COR^g, -Q⁶-NR^gCOR^h, -Q⁶-NR^gC(O)OR^h, -Q⁶-SO₂R^g, Q⁶-CONR^gR^h, -Q⁶-CO₂R^g, -Q⁶-SO₂NR^gR^h, -Q⁶-NR^gSO₂R^h y -Q⁶-NR^gSO₂NR^hRⁱ, en donde el alquilo, alcoxi, alqueno o alqueno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

- 30 Q⁶ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; y

- 35 R^g, R^h y Rⁱ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ y en donde el heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos de acuerdo con las definiciones proporcionadas en la presente memoria.

- 40 Para los compuestos de fórmula (IB), el anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros de R⁶ puede estar no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, en particular, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅. En particular, R⁶ no está sustituido.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IB) en donde R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido y m, R¹ y el anillo B se han definido en la presente memoria.

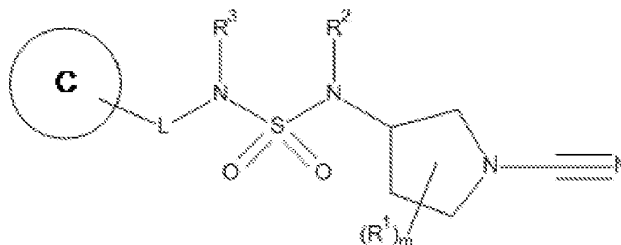
- 45 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IB) en donde R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, y m y R¹ se han definido en la presente memoria.

- 50 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IB) en donde R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, el anillo B es un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o dos, preferiblemente uno, de Q³-(R⁶)_q que puede ser igual o diferente, en donde q es 0 o 1, Q³ es un enlace covalente, un átomo de oxígeno, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, R⁶ es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y m y R¹ se han definido en la presente memoria.

En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IB) en donde R² es hidrógeno o

alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, el anillo B es un anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno de Q³-(R⁶)_p, en donde q es 0 o 1, Q³ es un enlace covalente, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, R⁶ es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y m y R¹ se han definido en la presente memoria.

- 5 En otro aspecto de la invención, cuando X representa un anillo opcionalmente sustituido, el compuesto puede estar representado por la fórmula (IC):



(IC)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 10 R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L es un enlace covalente o un conector de alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

el anillo C es un anillo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

- 15 R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. En particular, R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo. Más particularmente, R² y R³ son ambos hidrógeno o son ambos metilo.

El anillo C representa un anillo de 3 a 14 miembros que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más Q¹-(R⁴)_n, en donde cada Q¹-(R⁴)_n es igual o diferente y en donde:

- 20 n es 0 o 1;

Q¹ representa halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR', -SR', -NR'R'', -CONR'R'', -NR'COR'', -NR'CONR''R''', -COR', -C(O)OR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR'SO₂R'', NR'SO₂NR''R''', -NR'C(O)OR'', -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, C(O)O, -CONR'-, -NR'-, -NR'CO-,

- 25 -NR'CONR''-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, -NR'SO₂NR''-, -NR'C(O)O-, -NR'C(O)OR'', alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R', R'' y R''' representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

- 30 Cuando n es 1, R⁴ representa un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros (cuando n es 1, Q⁴ está presente y R⁴ está ausente).

- 35 Preferiblemente, el anillo C es un anillo de 3 a 14 miembros seleccionado entre un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. El cicloalquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo se pueden definir de acuerdo con las definiciones de alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo que se encuentran en la presente memoria. El anillo de 3 a 14 miembros puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

En particular, el anillo C es un anillo de arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros. El anillo C puede ser un anillo de 5 a 10 miembros, por ejemplo, un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Alternativamente, el anillo C puede ser un anillo de arilo o heteroarilo de 9 o 10 miembros. Más particularmente, el anillo C se selecciona entre fenilo o benzimidazol.

- 40 Preferiblemente, el anillo C no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro de Q¹-(R⁴)_n. En particular, el anillo C no está sustituido o está sustituido con uno o dos de Q¹-(R⁴)_n. Cada caso de Q¹-(R⁴)_n puede ser igual o diferente. Más particularmente, el anillo C no está sustituido o está sustituido con uno de Q¹-(R⁴)_n. Q¹, R⁴ y n se han

definido en la presente memoria.

Preferiblemente, cuando n es 1, Q¹ es un enlace o alquileo C₁-C₆, por ejemplo, alquileo C₁-C₃ y R⁴ es un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En particular, R⁴ es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Más particularmente, R⁴ es fenilo

5 Preferiblemente, cuando n es 0, Q¹ es halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En particular, Q¹ es alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃ en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor. Más particularmente, Q¹ es CF₃.

10 En todos los casos descritos en la presente memoria, R⁴ puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b,

15 -NR^aCONR^bR^c, -COR^a, -C(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, NR^aSO₂NR^bR^c, -NR^aC(O)OR^b, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -Q⁴-R^a, -Q⁴-NR^aCONR^bR^c, -Q⁴-NR^aR^b, -Q⁴-COR^a, -Q⁴-NR^aCOR^b, -Q⁴-NR^aC(O)OR^b, -Q⁴-SO₂R^a, Q⁴-CONR^aR^b, -Q⁴-CO₂R^a, -Q⁴-SO₂NR^aR^b, -Q⁴-NR^aSO₂R^b y -Q⁴-NR^aSO₂NR^bR^c, en donde el alquilo, alcoxi, alqueno o alquino están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

Q⁴ representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; y

20 R^a, R^b y R^c representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ y en donde el heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos de acuerdo con las definiciones proporcionadas en la presente memoria.

25 Para los compuestos de fórmula (IC), el anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros de R⁴ puede estar no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, en particular, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅. En particular, R⁴ no está sustituido.

30 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IC), en donde R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido y m, R¹, L y el anillo C se han definido en la presente memoria. En particular, cada R¹ se selecciona independientemente de flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IC), en donde R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo opcionalmente sustituido, L es un enlace covalente o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido y m, R¹ y el anillo C se han definido en la presente memoria.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IC), en donde R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo opcionalmente sustituido, el anillo C es un anillo de 3 a 14 miembros seleccionado entre un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, y L, m y R¹ se han definido en la presente memoria.

45 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IC), en donde R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, y L es un enlace covalente o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, el anillo C es un anillo de 3 a 14 miembros seleccionado entre un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, y m y R¹ se han definido en la presente memoria.

50 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IC), en donde R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, L es un enlace covalente o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido y el anillo C es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros en donde el anillo de arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos, preferiblemente uno, de Q¹-(R⁴)_n que son iguales o diferentes, en donde n es 0 o 1, Q¹ es un enlace covalente, un átomo de oxígeno, alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, R⁴ es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y m y R¹ se han definido en la presente memoria.

55 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IC), en donde R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, L es un enlace covalente, el anillo

C es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros en donde el anillo de arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno de $Q^1-(R^4)_n$, en donde n es 0 o 1, Q^1 es un enlace covalente, alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, R^4 es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, y m y R^1 se han definido en la presente memoria.

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

(S)-3-(5-(3-(isoxazol-5-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

10 (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(4-metoxi-3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

15 (3R)-3-(1,1-dioxido-5-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

20 (R)-3-(6-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(1,1-dioxido-5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

25 (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(6-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(4-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(5-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

30 (R)-3-(5-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(6-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-fenilisoxazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(1,1-dioxido-6-(3-fenilisoxazol-5-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

35 (R)-3-(1,1-dioxido-6-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fenil-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirimidina-4 (5H)-sulfonamida

(S)-3-(1,1-dioxido-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

(S)-3-(1,1-dioxido-5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

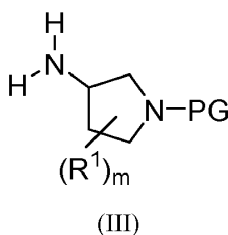
- (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-3-(1,1-dioxido-5-(6-fenilpiridin-2-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 5 3-(1,1-dioxido-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 3-(1,1-dioxido-6-fenil-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (3R, 4S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carbonitrilo
- (3S, 4R)-3-metil-4-(5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (3S, 4R)-3-metil-4-(5-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 10 (R)-3-(5-(6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(1,1-dioxido-5-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(1,1-dioxido-6-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(1,1-dioxido-6-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 15 (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(2-morfolinopiridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(4-morfolinopirimidin-2-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 20 (R)-3-(5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(3-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(5-(2-(bis(2-metoxietil)amino)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 25 diamida de ácido N-bifenil-3-il-N'-(1-cianopirrolidin-3-il)sulfúrico
- diamida de ácido N-bifenil-4-il-N'-(1-cianopirrolidin-3-il)sulfúrico
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpiperazina-1-sulfonamida
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)indolin-1-sulfonamida
- 30 (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-sulfonamida
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fenilindolin-1-sulfonamida
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilindolin-1-sulfonamida
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-sulfonamida
- (R)-3-(3-metil-2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- 35 (R)-3-(3-bencil-2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(2,2-dioxido-3-(piridin-3-ilmetil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- (R)-3-(1-bencil-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

- (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
 (R)-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
 (R)-3-(2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
 (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
 5 (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-6-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
 (R)-3-(2,2-dioxido-6-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
 diamida de ácido N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N,N'-dimetil-N'-fenilsulfúrico
 (R)-3-(8-morfolino-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
 (R)-3-(8-morfolino-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-pirido[3,4-c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

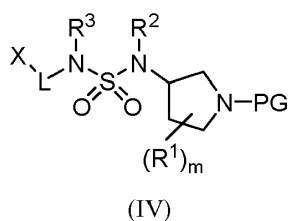
10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se debe observar que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

15 Según un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de hacer reaccionar una amina de fórmula (III) con un compuesto X-L-NH₂ y cloruro de sulfurilo para formar una sulfamida:

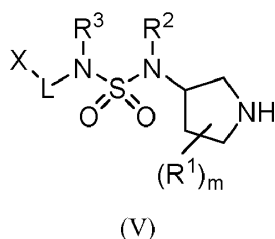


20 En donde R¹, X, L y m se han definido en otra parte y PG es un grupo protector de amina. El grupo protector puede ser, pero no está limitado a BOC. Resulta evidente para un experto en la técnica la combinación o ajuste de tal grupo químico protector. Después del acoplamiento de X-L-NH₂ para formar una sulfamida donde R² y R³ de fórmula (IV) son ambos hidrógeno, se puede realizar una alquilación adicional para formar compuestos donde R² y R³ en la fórmula (IV) son distintos al hidrógeno. El grupo protector se puede eliminar para dejar la amina libre de acuerdo con la fórmula (V) que a continuación se puede tratar con bromuro de cianógeno para formar compuestos de acuerdo con la fórmula (I):



En donde R¹, R², R³, X, L y m se han definido en otra parte.

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



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

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la invención combinados con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con la inhibición de USP30.

Afecciones que implican disfunción mitocondrial

20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos o enfermedades que tienen un componente relacionado con la disfunción mitocondrial, particularmente trastornos o enfermedades vinculados a la actividad DUB. Más particularmente, los trastornos o enfermedades se vinculan con la actividad de USP30.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que implican disfunción mitocondrial.

25 En un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una afección que implica disfunción mitocondrial, el método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo a un individuo diagnosticado de una afección que implica disfunción mitocondrial.

30 Las disfunciones mitocondriales son el resultado de defectos de las mitocondrias, que son compartimentos especializados presentes en cada célula del organismo, excepto los glóbulos rojos. Cuando las mitocondrias fallan, se genera cada vez menos energía dentro de la célula y se producirá una lesión celular o incluso la muerte celular. Si este proceso se repite en todo el organismo, la vida del sujeto en el que está sucediendo se ve gravemente comprometida. Las enfermedades de las mitocondrias aparecen con mayor frecuencia en órganos que requieren mucha energía, tales como el cerebro, el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos, los riñones y el sistema endocrino y respiratorio.

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

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

la edad en la función cognitiva y la fuerza muscular.

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

5 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal.

En una realización particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que incluye, pero no se limita a, EP relacionada con mutaciones en α -sinucleína, parkina y PINK1, enfermedad de Parkinson juvenil autosómica recesiva (AR-JP) donde la parkina está mutada.

10 Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos como se describen en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes adicionales cuando se utilizan para el tratamiento de afecciones que implican disfunción mitocondrial. Los compuestos se pueden combinar con uno o más agentes adicionales seleccionados entre levodopa, un agonista de dopamina, un inhibidor de monoaminoxigenasa (MAO) B, un inhibidor de catecol O-metiltransferasa (COMT), un anticolinérgico, riluzol, amantadina, un inhibidor de colinesterasa, memantina, tetrabenazina, un antipsicótico, diazepam, clonazepam, un antidepresivo y un anticonvulsivo.

Cáncer

Los compuestos de la invención también tienen uso en el tratamiento del cáncer y más particularmente en el tratamiento del cáncer vinculado a la actividad DUB, especialmente la actividad de USP30.

20 Los compuestos como se describen en la presente memoria también se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer. En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método de tratamiento o prevención del cáncer, comprendiendo el método la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo a un individuo que padece un cáncer.

Los compuestos de la invención también tienen uso en el tratamiento del cáncer vinculado a la disfunción mitocondrial.

25 En una realización, los compuestos de la invención tienen uso en el tratamiento del cáncer donde las vías apoptóticas están desreguladas y más particularmente donde las proteínas de la familia BCL-2 están mutadas, o expresadas de manera anormalmente alta o expresadas de manera anormalmente baja.

30 Las referencias a "cáncer" o "tumor" incluyen, entre otras, cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, riñón, gástrico, colon, testicular, cabeza y cuello, páncreas, cerebro, melanoma, hueso u otros tipos de cáncer de órganos y tejidos de las células sanguíneas tales como linfomas y leucemias. Los cánceres particulares incluyen linfoma, mieloma múltiple, cáncer colorrectal y carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

35 Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos como se describen en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes adicionales cuando se utilizan para el tratamiento del cáncer. Los compuestos se pueden combinar con un agente terapéutico antitumoral adicional, por ejemplo, fármacos quimioterapéuticos o inhibidores de otras proteínas reguladoras. En una realización, el agente terapéutico antitumoral adicional es un mimético de BH-3. En una realización adicional, los miméticos de BH-3 se pueden seleccionar entre, pero no se limitan a, uno o más de ABT-737, ABT-199, ABT-263 y Obatoclax. En una realización adicional, el agente antitumoral adicional es un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos se pueden seleccionar, pero no se limitan a, olaparib, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, radiación ionizante (IR), camptotecina, irinotecán, topotecán, temozolomida, taxanos, 5-fluoropirimidinas, gemcitabina y doxorubicina.

Formas de dosificación

45 Para tratar un trastorno de disfunción mitocondrial, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden diseñar para la administración por vía oral, parenteral o mucosa y la elección o la forma específica de composición dependen de la ruta de administración. Así, para la administración oral, la composición puede estar en forma, por ejemplo, de comprimidos, pastillas, grageas, películas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas que incluyen dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones o aerosoles, sellos, gránulos, cápsulas, etc. Para la administración a la mucosa, la composición puede estar en forma de aerosoles, inhalantes, dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles, parches, películas, pomadas, cremas, lociones, supositorios, etc. Para la administración parenteral, la composición está en forma de una preparación líquida tal como una disolución, dispersión, emulsión o suspensión que incluye composiciones de liposomas.

50 Para tratar un trastorno del SNC, los compuestos de la invención deben tener la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Como tales, tales compuestos tienen la capacidad de ingresar al sistema nervioso central de un paciente. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden evitar la barrera hematoencefálica mediante el uso de composiciones y métodos conocidos en la técnica para evitar la barrera

5 hematoencefálica o se pueden inyectar directamente en el cerebro. Las zonas adecuadas para inyección incluyen la corteza cerebral, el cerebelo, el mesencéfalo, el tronco encefálico, el hipotálamo, la médula espinal y el tejido ventricular, y las zonas del SNP, incluido el cuerpo carotídeo y la médula suprarrenal. Otras formas de dosificación incluyen aquellas adecuadas para suministro oral que incluyen, entre otras, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas que incluyen suspensiones, aerosoles, inhalantes, comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, sellos, gránulos y cápsulas. Para la administración parenteral, las preparaciones incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, acuoso-orgánicas y orgánicas estériles.

10 Para tratar un cáncer, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar de cualquier manera eficaz adecuada para dirigirse a las células cancerosas, por ejemplo, por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas que incluyen suspensiones, aerosoles, inhalantes, comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, sellos, gránulos y cápsulas. Las preparaciones según la invención para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, acuoso-orgánicas y orgánicas estériles.

15 Tales formas de dosificación se preparan de acuerdo con mecanismos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Cuando están en forma de aerosoles o inhalantes, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía nasal. Las formulaciones adecuadas para este propósito son conocidas por los expertos en la técnica.

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

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

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

Metodologías de síntesis

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

Todos los compuestos se caracterizaron por cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) y RMN H¹.

50 Esquemas de síntesis

Abreviaturas

BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOC	Terc-butoxicarbonilo
br	Ancho (señal de RMN)

d	Doblete (señal de RMN)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
5	DMSO Dimetilsulfóxido
ES	Electronebulización
EtOAc	Acetato de etilo
h	Horas
m	Multiplete (señal de RMN)
10	MeCN Acetonitrilo
MeOH	Metanol
rt	Temperatura ambiente
s	Singlete (señal de RMN)
t	Triplete (señal de RMN)
15	TEA Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Métodos de LCMS

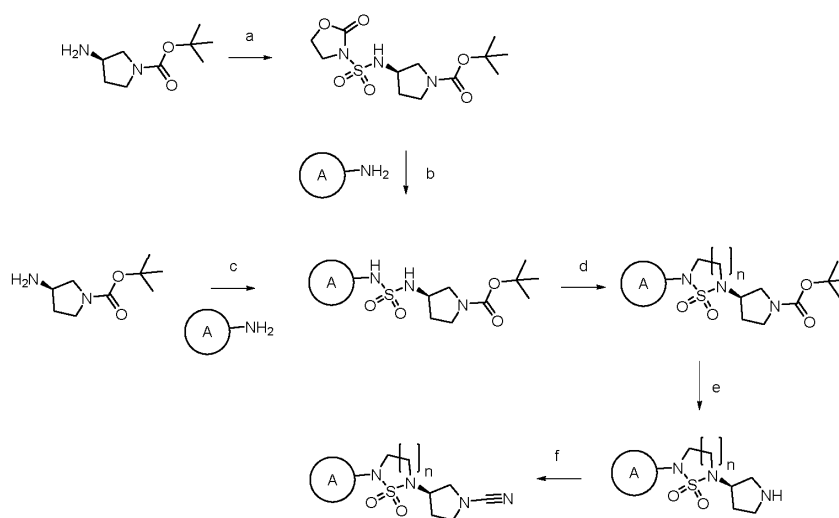
Método A		
Columna	X-bridge C ₁₈ , 50*4,6 mm, 3,5 µm o equivalente	
Fase Móvil	A) Amoníaco al 0,1% en Agua B) Amoníaco al 0,1% en Acetonitrilo	
Velocidad de flujo	1,0 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0,01	5
	5,00	90
	5,80	95
	7,20	95
	7,21	5
	10,00	5

Método B		
Columna	X-bridge C ₁₈ , 50*2,1 mm, 1,7 µm o equivalente	
Fase Móvil	A) Acetato de Amonio 5 mM + Ácido Fórmico al 0,1% en Agua B) Ácido Fórmico al 0,1% en Acetonitrilo	
Velocidad de flujo	0,45 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0,01	2
	0,50	2
	5,00	90
	6,00	95

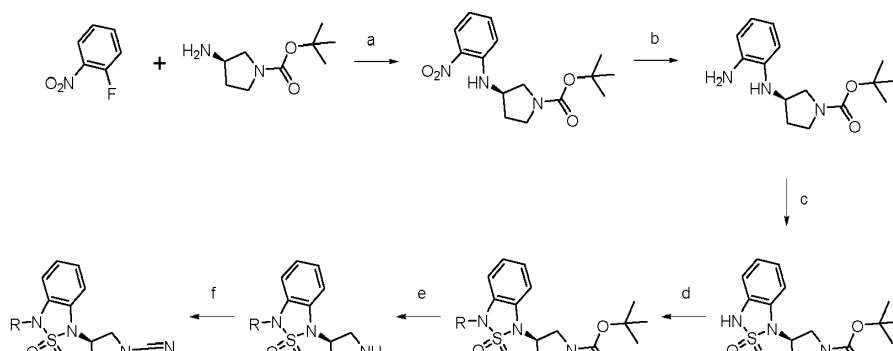
	7,00	95
	7,01	2
	8.00	2

Método C		
Columna	BEH C ₁₈ , 50*2,1 mm, 1,7 μm o equivalente	
Fase Móvil	A) Acetato de Amonio 5 mM + Ácido Fórmico al 0,1% en Agua B) Ácido Fórmico al 0,1% en Acetonitrilo	
Velocidad de flujo	0,55 mL/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0,01	5
	0,40	5
	0,80	35
	1,20	55
	2,50	100
	3,30	100
	3,31	5
	4,00	5

Esquema General 1

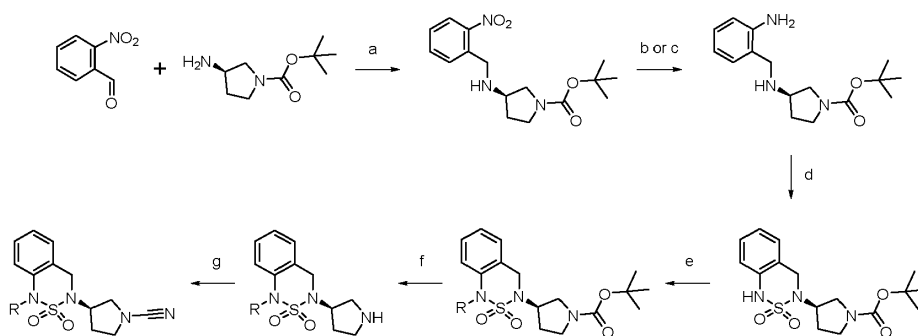


- 5 Reactivos y condiciones: a) isocianato de clorosulfonilo, 2-bromoetanol, TEA, DCM, 0°C a rt, 1 h b) TEA, MeCN, 70°C, 15 h c) imidazol, SO₂Cl₂, TEA, DCM, -78°C a rt, 4 h d) 1,2-dibromoetano (n = 1) o 1,3-dibromopropano (n = 2), K₂CO₃, DMF, 100°C, 3 h e) TFA, DCM, rt, 1-2 h f) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, THF, rt 1-2 h.

Esquema General 2

Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , DMF, 80°C, 15 h b) Pd/C, H_2 , etanol, rt, 15 h c) $SO_2(NH_2)_2$, piridina, 100-130°C, 4-12 h d) NaH, R-Br, THF, rt, 3 h e) TFA, DCM, rt, 1-2 h f) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, rt 1-2 h.

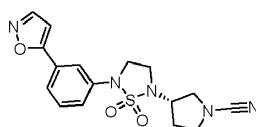
5

Esquema General 3

Reactivos y condiciones: a) $NaBH_4$, MeOH, rt, 15 h b) Pd/C, H_2 , metanol, rt, 3 h c) hierro en polvo, AcOH, THF, H_2O , 75°C, 1 h d) $SO_2(NH_2)_2$, piridina, 100-130°C, 4-36 h e) NaH, R-Br, THF, 50°C, 15 h f) TFA, DCM, rt, 1-2 h g) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF, rt 1-2 h.

10 Ejemplo 1(S)-3-(5-(3-(isoxazol-5-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

Síntesis según el esquema 1, Etapas a, b, d, e, f.



Etap a. En un vial 1 de vidrio, a una solución de isocianato de clorosulfonilo (1,00 g, 7,06 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió 2-bromoetanol (0,50 ml, 7,06 mmoles) a 0°C y se agitó durante 1 h.

15 Simultáneamente en un vial de vidrio-2, a una solución de terc-butilo (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato (1,57 g, 8,48 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (1,98 ml, 14,13 mmoles) a 0°C y se agitó durante 1 h.

Después de 1 h, la mezcla de reacción del vial 2 se añadió a la mezcla de reacción en el vial 1 a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir (S)-3-((2-oxooxazolidin)-3-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,85 g, 5,52 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,89 min, MS: ES+ 336,3.

25 **Etap b.** A una solución de 3-(isoxazol-5-il)anilina (0,25 g, 1,56 mmoles) en MeCN (15 ml) se le añadió TEA (0,65 ml, 4,68 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se trató con (S)-3-((2-oxooxazolidin)-3-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, 3,90 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 27% en hexano) para producir (S)-3-((N-(3-(isoxazol-5-il)fenil)sulfamoil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 0,54 mmoles).

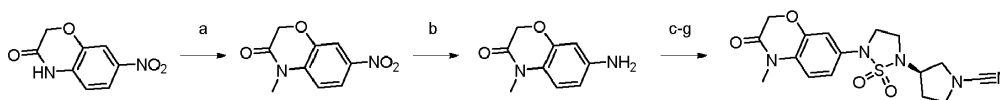
LCMS: Método C, 2,17 min, MS: ES+ 409,7.

Etapa d. A una solución de (S)-3-((N-(3-(isoxazol-5-il)fenil)sulfamoyl)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 0,539 mmoles) en DMF (7 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,29 g, 2,16 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se trató con 1,2-dibromoetano (0,12 g, 0,65 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 45% en hexano) para producir (S)-3-(5-(3-(isoxazol-5-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,09 g, 0,21 mmoles). LCMS: Método C, 2,26 min, MS: ES+ 435,5, 335,3

Etapa e. A una solución de (S)-3-(5-(3-(isoxazol-5-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,09 g, 0,21 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (0,9 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, para producir sal de TFA de 1,1-dióxido de (S)-2-(3-(isoxazol-5-il)fenil)-5-(pirrolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazolidina (0,09 g, 0,20 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,67 min, MS: ES+ 335,49.

Etapa f. A una solución de sal de TFA de 1,1-dióxido de (S)-2-(3-(isoxazol-5-il)fenil)-5-(pirrolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazolidina (0,09 g, 0,20 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,11 g, 0,80 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,026 g, 0,24 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 65% en hexano) para producir el compuesto del título (0,02 g, 0,05 mmoles). LCMS: Método B, 3,74 min, MS: ES+ 360,46; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,70 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,66-7,70 (m, 2 H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,37-7,40 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 2 Hz, 1 H), 3,95-4,02 (m, 3 H), 3,58-3,66 (m, 4 H), 3,44-3,55 (m, 2 H), 2,17-2,23 (m, 2 H).

Ejemplo 2 (R)-3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

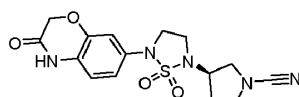


Etapa a. A una solución de 7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,75 g, 3,86 mmoles) en DMF (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,60 g, 11,59 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se trató con yoduro de metilo (0,28 ml, 4,63 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y a continuación se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 40% en hexano) para producir 4-metil-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,85 g, cuantitativa). LCMS: Método C, 1,98 min, MS: ES+ 209,28.

Etapa b. A una solución de 4-metil-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,85 g, 4,08 mmoles) en MeOH:H₂O (25,5 ml: 12,7 ml) se le añadieron Fe en polvo (1,14 g, 20,42 mmoles) y NH_4Cl (2,18 g, 40,83 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de Celite hyflow y la torta de celite se lavó con MeOH (50 ml). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió rápidamente en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir 7-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,54 g, 3,03 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 0,59 min, MS: ES+ 179,16.

Etapas c-g. El resto de la síntesis siguió un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** Etapas a, b, d, e y f. LCMS: Método A, 3,45 min, MS: ES+ 378,0. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz 1 H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,91-3,97 (m, 1 H), 3,82 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,59-3,63 (m, 1 H), 3,50-3,57 (m, 4 H), 3,42-3,48 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,12-2,20 (m, 2 H).

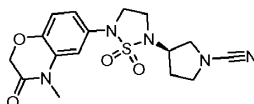
Ejemplo 3 (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 2** omitiendo la etapa a. LCMS: Método B,

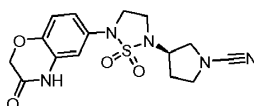
3,06 min, MS: ES+ 364,65. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,74 (s, 1 H), 6,85-6,92 (m, 3 H), 4,59 (s, 2 H), 3,90-3,94 (m, 1 H), 3,76-3,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,42-3,60 (m, 6 H), 2,13-2,19 (m, 2 H).

Ejemplo 4 *(R)*-3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



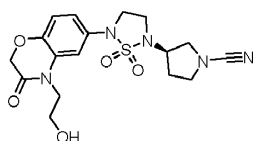
5 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 2** utilizando 6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona. LCMS: Método B, 3,38 min, MS: ES+ 378,6. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,06 (d, $J = 8,40$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 2,40$ Hz, 1 H), 6,96 (dd, $J = 8,80, 2,80$ Hz, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,92-3,95 (m, 1 H), 3,85-3,88 (m, 2 H), 3,39-3,64 (m, 6 H), 3,27 (s, 3 H), 2,15-2,21 (m, 2 H).

10 **Ejemplo 5** *(R)*-3-(1,1-dioxido-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



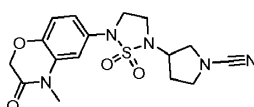
15 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 2** utilizando 6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y omitiendo la etapa a. LCMS: Método B, 3,18 min, MS: ES+ 364,50. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,79 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 2,80$ Hz, 1 H), 6,80 (dd, $J = 8,40, 2,40$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,90-3,96 (m, 1 H), 3,75-3,78 (m, 2 H), 3,59-3,63 (m, 1 H), 3,34-3,56 (m, 5 H), 2,12-2,21 (m, 2 H).

Ejemplo 6 *(R)*-3-(5-(4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



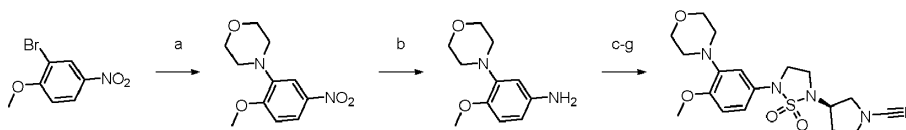
20 Sintetizado como subproducto en la preparación del **Ejemplo 5** tras la adición de 2-bromoetanol en la etapa d. LCMS: Método B, 3,11 min, MS: ES+ 408,60. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1 H), 4,92-4,93 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,85-3,97 (m, 3 H), 3,82-3,85 (m, 2 H), 3,47-3,64 (m, 7 H), 2,14-2,20 (m, 2 H).

25 **Ejemplo 7** 3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



30 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 4** utilizando 6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y (rac) 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como sustancias de partida. LCMS: Método B, 3,39 min, MS: ES+ 378,7. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,06 (d, $J = 8,40$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 2,40$ Hz, 1 H), 6,96 (dd, $J = 8,40, 2,40$ Hz, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,92-3,95 (m, 1 H), 3,85-3,88 (m, 2 H), 3,39-3,64 (m, 6 H), 3,27 (s, 3 H), 2,15-2,21 (m, 2 H).

Ejemplo 8 *(R)*-3-(5-(4-metoxi-3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



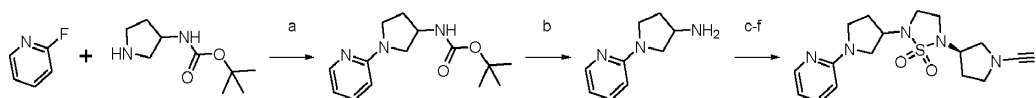
35 **Etap a.** A una solución de 2-bromo-4-nitroanisol (2,15 g, 9,26 mmoles) en tolueno (30 ml) se le añadieron morfolina (1,21 g, 13,90 mmoles) y terc-butóxido de sodio (1,33 g, 13,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 min. Se añadieron a la mezcla de reacción BINAP (0,05 g, 0,092 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (0,25 g, 0,28 mmoles) y DBU (0,11 g, 0,74 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 17 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10% en hexano) para producir 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)morfolina (0,97 g, 4,07 mmoles). LCMS: Método C, 1,98 min, MS: ES+ 239,20.

5 **Etapas b.** A una solución de 4-(2-metoxi-5-nitrofenil)morfolina (0,50 g, 2,10 mmoles) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C seco al 10% (0,025 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas H₂ a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de celite hyflow, se lavó con EtOAc (20 ml) y se concentró a presión reducida, para producir 4-metoxi-3-morfolinoanilina (0,43 g, 2,07 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,24 min, MS: ES+ 209,19.

10 **Etapas c-g.** El resto de la síntesis siguió un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, Etapas a, b, d, e y f. LCMS: Método B, 3,42 min, MS: ES+ 408,65. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,93-6,96 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,97-3,98 (m, 1 H), 3,88-3,91 (m, 7 H), 3,80-3,83 (m, 2 H), 3,70-3,74 (m, 1 H), 3,60-3,64 (m, 2 H), 3,47-3,57 (m, 3 H), 3,10 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 2,33 (q, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ejemplo 9 (3R)-3-(1,1-dioxido-5-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

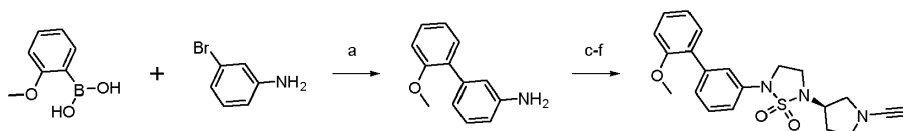


15 **Etapas a.** Una mezcla pura de 2-fluoropiridina (2,00 g, 20,60 mmoles) y 3(R)-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidina (3,80 g, 20,60 mmoles) se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para producir (1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (4,50 g, 17,10 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,63 min, MS: ES+ 264,0.

20 **Etapas b.** A una solución de (1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,00 g, 7,60 mmoles) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para producir sal TFA de 1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-amina (2,00 g, 7,22 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 0,27 min, MS: ES+ 164,2.

25 **Etapas c-g.** El resto de la síntesis siguió un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, Etapas a, b, d, e y f. LCMS: Método B, 2,36 min, MS: ES+ 363,39. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (dd, J = 1,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,47-7,52 (m, 1 H), 6,57 (q, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,97-4,89 (m, 1 H), 3,86-3,92 (m, 1 H), 3,75-3,79 (m, 1 H), 3,57-3,67 (m, 5 H), 3,36-3,51 (m, 6 H), 2,31-2,43 (m, 2 H), 2,23-2,30 (m, 2 H).

Ejemplo 10 (R)-3-(5-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



30 **Etapas a.** Se preparó una solución de 3-bromoanilina (0,70 g, 4,07 mmoles) y ácido 2-metoxifenilborónico (0,618 g, 4,07 mmoles) en DMF:agua (5:1, 18 ml) en un vial de vidrio. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ (1,29 g, 12,21 mmoles) y se desgasificó durante 30 minutos antes de añadir Pd (PPh₃)₄ (0,470 g, 0,41 mmoles). El vial de vidrio se selló y se sometió a calentamiento a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,90 g, cuantitativa). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,81 min, MS: ES+ 200,5.

El siguiente procedimiento se realizó de acuerdo con el Esquema general 1, Etapas c, d, e y f.

40 **Etapas c.** A una solución de (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina (0,50 g, 2,69 mmoles) en DCM (15 ml) se le añadió imidazol (0,21 g, 3,22 mmoles) a -78°C y se agitó durante 10 min. Se añadieron TEA (0,96 ml, 6,72 mmoles) y SO₂Cl₂ (0,32 ml, 4,03 mmoles) a la mezcla de reacción a -78°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,53 ml, 2,69 mmoles) a -78°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en disolución saturada de ácido cítrico (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-((N-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoyl)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,70 g, 1,56 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método B, 4,87 min, MS: ES+ 418,3 (M-56).

45 **Etapas d-f.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para las Etapas d-f del **Ejemplo 1**. LCMS: Método B, 4,27 min, MS: ES+ 399,2. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 7,27-7,34 (m, 3 H), 7,21 (dd, J = 1,6 Hz, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,13

(d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,03-7,07 (m, 1 H), 3,95-3,99 (m, 1 H), 3,88-3,93 (m, 2 H), 3,38-3,65 (m, 7 H), 3,33 (s, 2 H), 2,16-2,22 (m, 2 H).

Los compuestos en la Tabla 1 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10**, Etapas c-f, utilizando (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

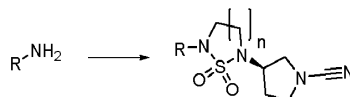
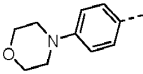
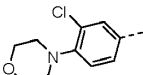
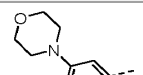
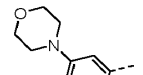
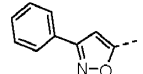
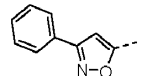
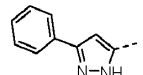
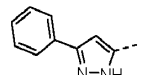
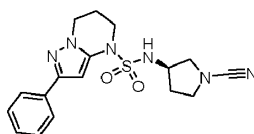


Tabla 1

Ej.	R	n	Nombre	Método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
11		1	(R)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,35	369,23
12		2	(R)-3-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,39	383,24
13		1	(R)-3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,35	369,38
14		2	(R)-3-(6-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,36	383,19
15		1	(R)-3-(5-(4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,18	399,23
16		1	(R)-3-(5-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,28	399,2
17		1	(R)-3-(5-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,32	399,23
18		1	(R)-3-(1,1-dioxido-5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	2,64	370,19
19		1	(R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	2,74	370,19
20		1	(R)-3-(5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	A	3,60	372,93
21		2	(R)-3-(6-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	A	3,77	386,90

Ej.	R	n	Nombre	Método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
22		1	(R)-3-(5-(4-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	3,41	378,54
23		1	(R)-3-(5-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	3,88	412,44
24		1	(R)-3-(5-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	3,55	378,44
25		2	(R)-3-(6-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	3,76	392,52
26		1	(R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-fenilisoxazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,13	360,51
27		2	(R)-3-(1,1-dioxido-6-(3-fenilisoxazol-5-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,28	374,39
28		1	(R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	3,62	359,41
29		2	(R)-3-(1,1-dioxido-6-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	3,78	373,44

Ejemplo 30 (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-(5H)-sulfonamida



- 5 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** Etapas c-f, utilizando 3-amino-5-fenil-1H-pirazol, formado como un subproducto durante la síntesis del **Ejemplo 29** tras la adición de 1,3-dibromopropano en la etapa d. LCMS: Método B, 3,74 min, MS: ES+ 373,39. RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,49 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,88-3,92 (m, 1 H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,41-3,49 (m, 2 H), 3,36-3,38 (m, 1 H), 3,16-3,19 (m, 1 H), 2,17-2,20 (m, 2 H), 1,97-2,01 (m, 1 H), 1,78-1,81 (m, 1 H).
- 10 Los compuestos en la Tabla 1.1 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10**, Etapas c-f, utilizando (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato terc-butilo como sustancia de partida.

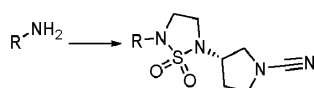
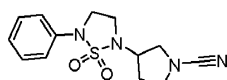


Tabla 2

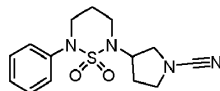
Ej.	R	Nombre	Método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
31		(S)-3-(1,1-dioxido-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	3,42	293,12	7,40-7,44 (m, 2 H), 7,23-7,25 (m, 2 H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 14,8 Hz, 1 H), 3,92-3,97 (m, 1 H), 3,84-3,87 (m, 2 H), 3,60-3,64 (m, 1 H), 3,5-3,58 (m, 3 H), 3,34-3,49 (m, 2 H), 2,15-2,21 (m, 2 H)
32		(S)-3-(1,1-dioxido-5-(4-piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	2,60	370,2	8,63 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 2 H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,72 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,96-4,0 (m, 1 H), 3,91-3,95 (m, 2 H), 3,54-3,66 (m, 4 H), 3,44-3,52 (m, 2 H), 2,17-2,23 (m, 2 H)
33		(S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	2,70	370,25	8,68 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,72 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 2 H), 7,54-7,64 (m, 3 H), 7,38-7,40 (m, 1 H), 3,95-4,0 (m, 3 H), 3,57-3,66 (m, 4 H), 3,44-3,55 (m, 2 H), 2,18-2,23 (m, 2 H)
34		(S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,30	369,3	7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,67 (dd, J = 1,2 Hz, 7,2 Hz, 2 H), 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 14,4 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,95-4,0 (m, 1 H), 3,89-3,92 (m, 2 H), 3,44-3,66 (m, 6 H), 2,13-2,26 (m, 2 H)
35		(S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,7-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,34	369,27	7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,39 -7,53 (m, 6 H), 7,26-7,29 (m, 1 H), 3,91-3,94 (m, 3 H), 3,44-3,66 (m, 6 H), 2,15-2,24 (m, 2 H)
36		(S)-3-(1,1-dioxido-5-(6-fenilpiridin-2-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo	B	4,40	370,55	8,12 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,93 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,43-7,52 (m, 3 H), 7,09 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,08 (t, J = 6Hz, 2 H), 3,98-4,01 (m, 1 H), 3,44-3,67 (m, 6 H), 2,18-2,24 (m, 2 H)

Ejemplo 37 3-(1,1-dioxido-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

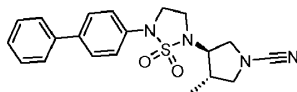


5

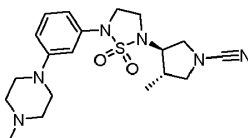
Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** a partir de anilina. LCMS: Método A, 3,84 min, MS: ES+ 292,92; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,40-7,44 (m, 2 H), 7,23-7,26 (m, 2 H), 7,16-7,19 (m, 1 H), 3,94-3,97 (m, 1 H), 3,85 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,43-3,64 (m, 6 H), 2,15-2,21 (m, 2 H)

Ejemplo 38 3-(1,1-dioxido-6-fenil-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

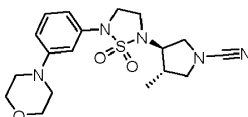
5 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** a partir de anilina. LCMS: Método A, 4,12 min, MS: ES+ 306,99; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,37-7,49 (m, 4 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 4,26-4,30 (m, 1 H), 3,67-3,78 (m, 1 H), 3,50-3,65 (m, 5 H), 3,39 -3,47 (m, 2 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,06-2,11(m, 1 H), 1,88-1,92 (m, 1 H), 1,79-1,84 (m, 1 H)

Ejemplo 39 (3R,4S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carbonitrilo

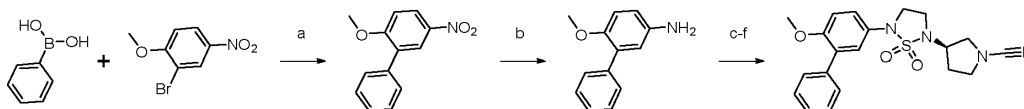
10 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** a partir de 4-fenilanilina. LCMS: Método B, 4,59 min, MS: ES+ 383,04; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,72-7,75 (m, 2 H), 7,66-7,68 m (2 H), 7,45-7,49 (m, 2 H), 7,33-7,38 (m, 3 H), 3,91(t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,76-3,81(m, 1 H), 3,57-3,66 (m, 5 H), 3,31-3,35 (m, 1 H), 3,10 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

Ejemplo 40 (3S,4R)-3-metil-4-(5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

15 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** a partir de 3-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. LCMS: Método A, 3,72 min, MS: ES+ 405,07; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,21(t, J = 8 Hz, 1 H), 6,73-6,76 (m, 2 H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3,83 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,71-3,73 (m, 1 H), 3,59-3,64 (m, 3 H), 3,52-3,55 (m, 2 H), 3,06-3,15 (m, 5 H) , 2,45-2,46 (m, 5 H), 2,22 (s, 3 H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3 H)

Ejemplo 41(3S,4R)-3-metil-4-(5-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

20 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** a partir de 3-morfolinoanilina. LCMS: Método A, 3,93 min, MS: ES+ 392,03; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,24 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,71-6,78 (m, 3 H), 3,85 (t, J = 12 Hz, 2 H), 3,69-3,75 (m, 5 H), 3,59-3,64 (m, 3 H), 3,52-3,56 (m, 2 H), 3,06-3,12

Ejemplo 42 (R)-3-(5-(6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

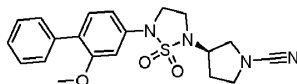
25 **Etapa a.** Se preparó una solución de 2-bromo-4-nitroanisole (0,60 g, 2,59 mmoles) y ácido fenilborónico (0,315 g, 2,59 mmoles) en tolueno:agua (5:1, 18 ml) en un vial de vidrio. La mezcla de reacción se trató con K_2CO_3 (1,00 g, 7,76 mmoles) y se desgasificó durante 30 minutos antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (0,298 g, 0,26 mol). El vial de vidrio se selló y se sometió a calentamiento a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 8% en hexano) para producir 2-metoxi-5-nitro-1,1'-bifenilo (0,53 g, 2,31 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,27 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,42-7,49 (m, 3 H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H).

30 **Etapa b.** A una solución de 2-metoxi-5-nitro-1,1'-bifenilo (0,53 g, 2,313 mmoles) en etanol (25 ml) se le añadió Pd/C seco al 10% (0,2 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite hyflow y se concentró a presión reducida para producir 6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,44 g, 2,235 mmoles). Esta sustancia se utilizó

directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,58 min, MS: ES+ 199,8.

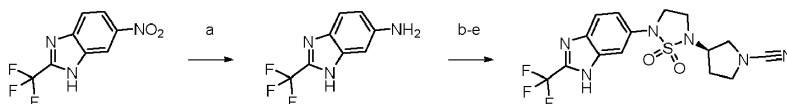
Etapas c-g. El resto de la síntesis siguió un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** Etapas c-f. LCMS: Método B, 4,18 min, MS: ES+ 399,2. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,43 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 2,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 2,4 Hz, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,90-3,93 (m, 1 H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,41-3,63 (m, 6 H), 2,13-2,22 (m, 2 H).

Ejemplo 43 (R)-3-(5-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 42** a partir de 2-bromo-5-nitroanisol. LCMS: Método A, 4,82 min, MS: ES+ 399,0. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 6,93 (dd, J = 2,4 Hz, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,91-3,99 (m, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,56-3,66 (m, 4 H), 3,46-3,55 (m, 2 H), 2,19-2,23 (m, 2 H).

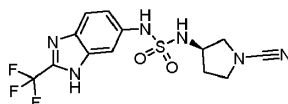
Ejemplo 44 (R)-3-(1,1-dioxido-5-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



Etapa a. A una solución de 6-nitro-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol (1,00 g, 4,33 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió Pd/C seco al 10% (0,2 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con H₂ gas a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite hyflow y se concentró a presión reducida para producir 2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,70 g, 3,48 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 0,85 min, MS: ES+ 202,08; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,11 (br s, 1 H), 7,35-7,42 (m, 1 H), 6,60-6,71 (m, 2 H), 5,25 (br s, 2 H).

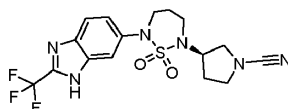
Etapas b-e. El resto de la síntesis siguió un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** Etapas c-f. LCMS: Método A, 2,11 min, MS: ES+ 400,88; RMN H¹ (80°C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,8 (br s, 1H), 7,22-7,79 (m, 3H), 3,92-4,03 (m, 3H), 3,42-3,67 (m, 6H), 2,17-2,28 (m, 2H).

Ejemplo 45 (R)-3-(1,1-dioxido-6-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

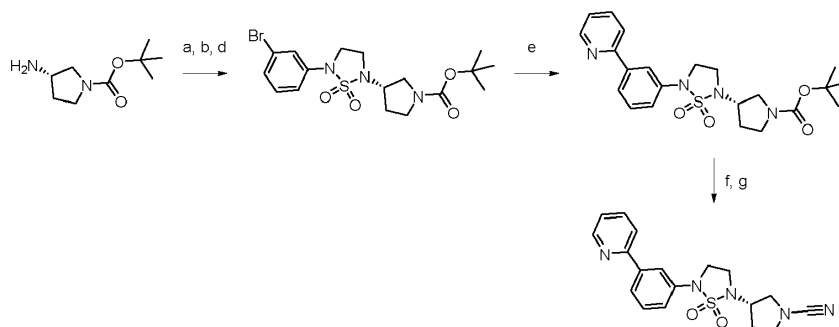


Preparado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 44** omitiendo la etapa d. LCMS: Método B, 2,89 min, MS: ES+ 375,31; RMN H¹ (60°C, 400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2 Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 3H), 3,20-3,24 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 46 (R)-3-(1,1-dioxido-6-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



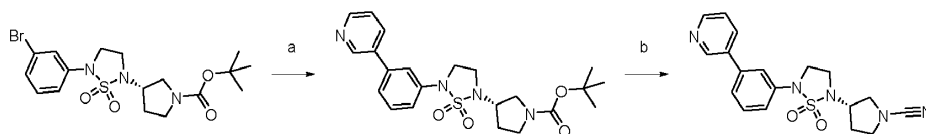
Preparado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 44** utilizando 1,3-dibromopropano en la etapa d. LCMS: Método A, 2,33 min, MS: ES+ 414,99. RMN H¹ (80°C, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,85 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 3,50-3,84 (m, 8H), 2,24-2,88 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H).

Ejemplo 47 (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

Etapas a, b, d. Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, Etapas a, b y d, utilizando 3-bromoanilina en la etapa b.

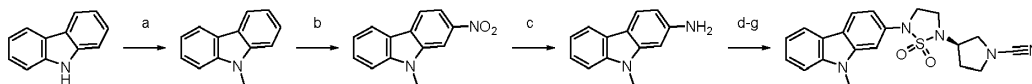
- 5 **Etapa e.** Se preparó una solución de (S)-3-(5-(3-bromofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,67 mmoles) y 2-(tributilestannil)piridina (0,25 g, 0,67 mmoles) en 1,4-dioxano (12 ml) en un tubo de vidrio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (0,08 g, 0,067 mmoles). El tubo de vidrio se selló y se sometió a calentamiento a 100°C (temperatura externa) durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (100% EtOAc) para producir (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,35 g, cuantitativo). LCMS: Método C, 2,31 min, MS: ES+ 445,65.

- 15 **Etapas f, g.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, Etapas e y f. LCMS: Método A, 3,90 min, MS: ES+ 369,9; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,97-7,98 (m, 1 H), 7,89-7,94 (m, 1 H), 7,86 (d, 8,4 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 16 Hz, 1 H), 7,38-7,41 (m, 1 H), 7,32 (dd, J = 1,2 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 3,94-4,00 (m, 3 H), 3,59-3,66 (m, 4 H), 3,44-3,55 (m, 2 H), 2,16-2,23 (m, 2 H).

Ejemplo 48 (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

- 20 **Etapa a.** Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** Etapa i, utilizando (S)-3-(5-(3-bromofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo de la síntesis de **Ejemplo 47**

- 25 **Etapa b.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1**, Etapas e y f. LCMS: Método A, 3,68 min, MS: ES+ 369,9; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,60 (dd, J = 1,2 Hz, 4,4 Hz, 1 H), 8,07-8,10 (m, 1 H), 7,50-7,57 (m, 3 H), 7,47 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 1 H), 3,96-3,99 (m, 3 H), 3,44-3,66 (m, 4 H), 3,33-3,39 (m, 2 H), 2,17-2,23 (m, 2 H).

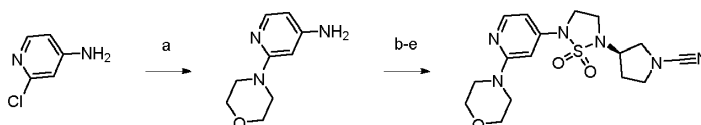
Ejemplo 49 (R)-3-(5-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

- 30 **Etapa a.** A una solución de carbazol (3,00 g, 17,96 mmoles) en DMF (25 ml) se le añadió NaH (1,72 g, 71,85 mmoles) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (5,0 g, 35,92 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y los sólidos obtenidos se recogieron por filtración. El sólido resultante se secó a vacío para producir 9-metil-9H-carbazol (3,3 g, cuantitativo). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. **Etapa b.** A una solución de 9-metil-9H-carbazol (2,00 g, 11,05 mmoles) en ácido acético (20 ml) se le añadió HNO₃ (1,39 g, 22,10 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua helada (100 ml) y los sólidos obtenidos se recogieron por filtración. El sólido resultante se secó a vacío para producir 9-metil-3-nitro-9H-carbazol (2,5 g, 11,06 mmoles). LCMS: Método C, 2,40 min, MS: ES+ 227,14.

Etapa c. A una solución de 9-metil-3-nitro-9H-carbazol (2,5 g, 11,06 mmoles) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd/C seco al 10% (1,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de celite hyflow, se lavó con EtOAc (30 ml) y se concentró a presión reducida para producir 9-metil-9H-carbazol-3-amina (2,00 g, 10,20 mmoles). LCMS: Método C, 1,69 min, MS: ES+ 197,14.

Etapas d-g. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** Etapas c-f. LCMS: Método B, 4,22 min, MS: ES+ 413,39 (M + 18); RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,8 Hz, J = 17,2 Hz, 2 H), 7,47-7,52 (m, 2 H), 7,23 (dd, J = 7,2 Hz, J = 14,4 Hz, 1 H), 3,94-4,00 (m, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,51-3,72 (m, 5 H), 3,33-3,49 (m, 1 H), 2,17-2,25 (m, 2 H).

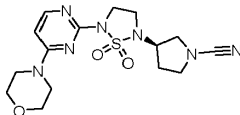
Ejemplo 50 (R)-3-(5-(2-morfolinopiridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



Etapa a. Una mezcla pura de 2-cloropiridin-4-amina (1,0 g, 7,81 mmoles) en morfolina (1 ml) se calentó a 170°C durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). La fase orgánica recogida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-morfolinopiridin-4-amina (1,0 g, 5,5 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 0,64 min, MS: ES+ 180,21.

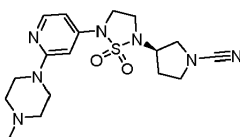
Etapas b-e. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** Etapas c-f. Método A de CLEM, 3,31 min, EM: ES+ 378,99, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 3,93-4,05 (m, 1 H), 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,56-3,64 (m, 5 H), 3,42-3,54 (m, 5 H), 2,15-2,24 (m, 2 H).

Ejemplo 51 (R)-3-(5-(4-morfolinopirimidin-2-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



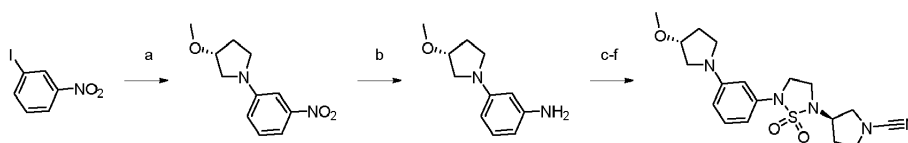
Preparado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 50** a partir de 2-amino-4-cloropirimidina. LCMS: Método B, 2,91 min, MS: ES+ 380,31. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,87-3,93 (m, 3 H), 3,64 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,59 (d, J = 6,0 Hz, 4 H), 3,55 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,52 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,41-3,49 (m, 3 H), 2,11-2,20 (m, 2 H).

Ejemplo 52 (R)-3-(5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 50** a partir de 1-metilpiperazina. LCMS: Método A, 3,23 min, MS: ES+ 392,10. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 1,6 Hz, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,95-3,98 (m, 1 H), 3,88 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,53-3,64 (m, 5 H), 3,42-3,49 (m, 5 H), 2,39 (s, 4 H), 2,15-2,21 (m, 5 H).

Ejemplo 53 (R)-3-(5-(3-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



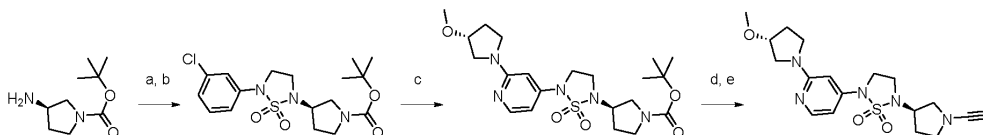
Etapa a. A una solución de 1-yodo-3-nitrobenzene (0,2 g, 0,80 mmoles) e hidrocloreto de (R)-3-metoxi-pirrolidina (0,11 g, 0,80 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0,65 g, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos antes de añadir Pd₂(dba)₃ (0,037 g, 0,04 mmoles) y Xantphos (0,023

g, 0,04 mmoles) y a continuación se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-metoxi-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (0,2 g, cuantitativa). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,24 min, MS: ES+ 223,16.

5 **Etapa b.** A una solución de (R)-3-metoxi-1-(3-nitrofenil)pirrolidina (0,2 g, 0,90 mmoles) en metanol (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (base seca) (0,02 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas H₂ a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite hyflow y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)anilina (0,11 g, 0,57 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,56 min, MS: ES+ 193,17.

10 **Etapas c-f.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10**, Etapas c-f. LCMS: Método A, 4,20 min, MS: ES+ 392,0; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,16 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,5 (dd, J = 1,2 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 6,33-6,36 (m, 2 H), 4,06-4,09 (m, 1 H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 2 H), 3,59-3,63 (m, 2 H), 3,45-3,58 (m, 5 H), 3,21-3,36 (m, 6 H), 2,14-2,22 (m, 2 H), 2,04-2,08 (m, 2 H).

15 **Ejemplo 54 (R)-3-(5-(2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo**

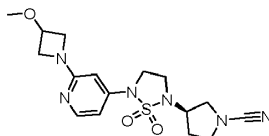


Etapas a, b. Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10**, Etapas c y d, comenzando con 2-cloropiridin-4-amina.

20 **Etapa c.** A una solución de (R)-3-(5-(2-cloropiridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,24 mmoles) en tolueno (3 ml) se le añadió hidrocloreuro de (R)-3-metoxi-pirrolidina (0,07 g, 0,50 mmoles) a temperatura ambiente. Se añadieron NaOtBu (0,04 g, 0,49 mmoles) y RuPhos (0,01 g, 0,02 mmoles) a la mezcla de reacción y se desgasificó durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción Pd₂(dba)₃ (0,02 g, 0,02 mmoles) y se calentó a 110°C durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM) para producir (R)-3-(5-(2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, cuantitativo). LCMS: Método C, 1,87 min, MS: ES+ 468,61.

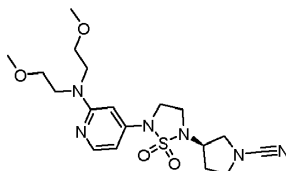
30 **Etapas d, e.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 10** Etapas e y f. LCMS: Método A, 3,30 min, MS: ES+ 393,09; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,01(s, 1 H), 4,06-4,07 (m, 1 H), 3,90-3,96 (m, 1 H), 3,87-3,91(m, 2 H), 3,54-3,64 (m, 5 H), 3,43-3,53 (m, 5 H), 3,26 (s, 3 H), 2,15-2,21(m, 2 H), 2,02-2,05 (m, 2 H).

35 **Ejemplo 55 (R)-3-(5-(2-(3-metoxiazetidina-1-yl)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo**



40 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 54** utilizando hidrocloreuro de 3-metoxiazetidina en la etapa c. LCMS: Método A, 3,24 min, MS: ES+ 379,05; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,28-4,35 (m, 1 H), 4,10-4,14 (m, 2 H), 3,95-3,98 (m, 1 H), 3,84-3,87 (m, 2 H), 3,70-3,74 (m, 2 H), 3,44-3,64 (m, 6 H), 3,24 (s, 3 H), 2,14-2,21(m, 2 H).

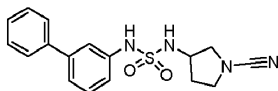
Ejemplo 56 (R)-3-(5-(2-(bis(2-metoxietil)amino)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 54** utilizando bis(2-metoxietil)amina en la etapa c. LCMS: Método B, 2,88 min, MS: ES+ 425,35; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6,43 (dd, J = 1,6 Hz, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 3,95-3,98 (m, 1 H), 3,86 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,62-3,65 (m, 4 H), 3,53-3,60 (m, 4 H), 3,42-3,51 (m, 6 H), 3,25 (s, 6 H), 2,15-2,21 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 57 Diamida de ácido N-bifenil-3-il-N'-(1-cianopirrolidin-3-il)sulfúrico**

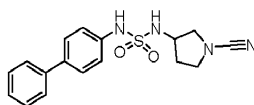
Síntesis según el esquema 1, Etapas c, e, f.



10 **Etapas c.** A una solución de 3-fenilanilina (0,2 g, 1,18 mmoles) en DCM (5 ml) se le añadió imidazol (0,24 g, 3,55 mmoles) a -78°C y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota SO₂Cl₂ (0,16 g, 1,18 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 minutos más a -78°C. Se observó precipitación de un sólido de color blanco. Se añadió 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 1,18 mmoles) a la mezcla de reacción a -78°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de ácido cítrico (50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexano) para producir 3-((N-([1,1'-bifenil]-3-il)sulfamoyl)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 0,38 mmoles), LCMS: Método C, 2,32 min, MS: ES-416,38.

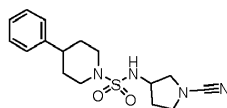
20 **Etapas e, f.** El resto de la síntesis siguió un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 1** Etapas e y f. LCMS: Método B, 3,95 min, MS: ES+ 343,4; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,94 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 15,2 Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,41-7,43 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,82-3,86 (m, 1 H), 3,46-3,50 (m, 1 H), 3,31-3,37 (m, 2 H), 3,10-3,13 (m, 1 H), 1,95-2,00 (m, 1 H), 1,70-1,75 (m, 1 H).

Ejemplo 58 Diamida de ácido N-bifenil-4-il-N'-(1-cianopirrolidin-3-il)sulfúrico



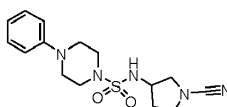
25 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando [1,1'-bifenil]-4-amina. LCMS: Método A, 3,58 min, MS: ES+ 343,1; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,33 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,61-7,64 (m, 4 H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 16,0 Hz, 2 H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 10,8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,82-3,86 (m, 1 H), 3,47-3,51 (m, 1 H), 3,31-3,39 (m, 2 H), 3,10-3,14 (m, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 1,70-1,78 (m, 1 H).

Ejemplo 59 N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida

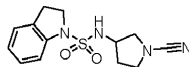


30 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando 4-fenilpiperidina. LCMS: Método A, 4,40 min, MS: ES+ 335,10; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,67 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,25-7,33 (m, 4 H), 7,19-7,22 (m, 1 H), 3,85-3,90 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 12 Hz, 2 H), 3,55-3,57 (m, 1 H), 3,43-3,49 (m, 1 H), 3,37-3,41 (m, 1 H), 3,24-3,28 (m, 1 H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 23,6 Hz, 2 H), 2,65 (t, J = 12 Hz, 24 Hz, 1 H), 2,06-2,19 (m, 1 H), 1,83-1,89 (m, 3 H), 1,67-1,71 (m, 2 H).

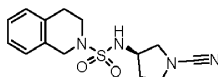
Ejemplo 60 N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpiperazina-1-sulfonamida



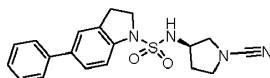
40 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando 1-fenilpiperazina. LCMS: Método A, 3,92 min, MS: ES+ 336,09; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,22-7,26 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,82 (t, J = 7,2 Hz, 14,8 Hz, 1 H), 3,87-3,91 (m, 1 H), 3,34-3,56 (m, 3 H), 3,17-3,27 (m, 9 H), 2,03-2,10 (m, 1 H), 1,84-1,90 (m, 1 H).

Ejemplo 61 N-(1-cianopirrolidin-3-il)indolin-1-sulfonamida

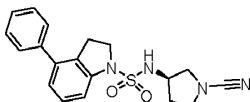
5 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando indolina. LCMS: Método C, 2,00 min, MS: ES+ 293,47; RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,22-7,26 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,82 (t, 7,2 Hz, 14,8 Hz, 1 H), 3,87-3,91(m, 1 H), 3,34-3,56 (m, 3 H), 3,17-3,27 (m, 9 H), 2,03-2,10 (m, 1 H), 1,84-1,90 (m, 1 H).

Ejemplo 62 (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-sulfonamida

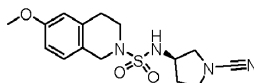
10 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LCMS: Método A, 3,95 min, MS: ES+ 306,93; RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,82 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,15-7,20 (m, 4 H), 4,29 (s, 2 H), 3,83-3,87 (m, 1 H), 3,33-3,51(m, 5 H), 3,19-3,23 (m, 1 H), 2,89 (t, J = 11,6 Hz, 2 H), 1,99-2,04 (m, 1 H), 1,80-1,85 (m, 1 H).

Ejemplo 63 (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fenilindolin-1-sulfonamida

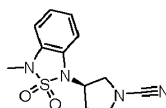
15 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando 5-fenil-2,3-dihidro-1H-indol. LCMS: Método B, 4,48 min, MS: ES+ 369,35; RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,31(d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,41-7,49 (m, 3 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 3,85-3,95 (m, 3 H), 3,30-3,45 (m, 3 H), 3,10-3,19 (m, 3 H), 1,92-1,97 (m, 1 H), 1,72-1,77 (m, 1 H).

Ejemplo 64 (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilindolin-1-sulfonamida

20 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando 4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol. LCMS: Método A, 4,61 min, MS: ES+ 368,94; RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,29 (br s, 1 H), 7,44-7,49 (m, 4 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,32 (dd, J = 1,6 Hz, 6,8 Hz, 1 H), 3,85-3,92 (m, 3 H), 3,28-3,46 (m, 3 H), 3,08-3,21(m, 3 H), 1,92-2,00 (m, 1 H), 1,72-1,80 (m, 1 H).

Ejemplo 65 (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-sulfonamida

30 Sintetizada utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 57** utilizando 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LCMS: Método A, 3,87 min, MS: ES+ 337,00; RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,79 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,73-6,81(m, 2 H), 4,21(s, 2 H), 3,80-3,90 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,46-3,62 (m, 2 H), 3,34-3,39 (m, 3 H), 3,19-3,22 (m, 1H), 2,86 (t, J = 6 Hz, 2 H), 1,97-2,06 (m, 1 H), 1,79-1,86 (m, 1 H).

Ejemplo 66 (R)-3-(3-metil-2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo

Síntesis según el esquema 2 Etapas a-f.

35 **Etapas a.** A una solución de (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina (3,90 g, 21,28 mmoles) en DMF (50 ml) se le añadió K_2CO_3 (8,80 g, 63,83 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y a continuación se trató con 1-fluoro-2-nitrobenceno (3,00 g, 21,28 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-((2-

nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,00 g, cuantitativo). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,37 min, MS: ES+ 252,1(M-56).

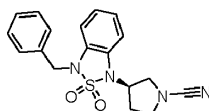
5 **Etapa b.** A una solución de (R)-3-((2-nitrofenil)amino)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,00 g, 26,04 mmoles) en etanol (50 ml) se le añadió Pd/C seco al 10% (2,0 g) a rt. La mezcla de reacción se purgó con gas H₂ a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite hyflow y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-((2-aminofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,70 g, 9,74 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,92 min, MS: ES+ 278,2.

10 **Etapa c.** A una solución de (R)-3-((2-aminofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,80 mmoles) en piridina (10 ml) se le añadió sulfamida (1,20 g, 12,62 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otros 3 lotes en la misma escala, preparados por un método idéntico. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió rápidamente en agua (500 ml) y se aciduló con una solución de ácido cítrico (50 ml). El acuoso ácido resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexano) para producir un (R)-3-(2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,11 g, 0,32 mmoles). LCMS: Método C, 2,21 min, MS: ES-338,34.

20 **Etapa d.** A una solución de (R)-3-(2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,29 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió NaH (0,035 g, 1,47 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió yoduro de metilo (0,02 ml, 0,44 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (R)-3-(3-metil-2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, cuantitativo). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,40 min, MS: ES+ 354,3.

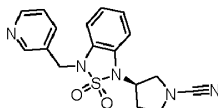
Etapas e, f. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el las Etapas e y f del **Ejemplo 1**. LCMS: Método B, 3,64 min, MS: ES+ 279,2. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,10-7,13 (m, 1 H), 7,02-7,07 (m, 3 H), 4,83-4,88 (m, 1 H), 3,86 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,62-3,71 (m, 2 H), 3,50 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,34-2,46 (m, 2 H).

30 **Ejemplo 67 (R)-3-(3-bencil-2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo**



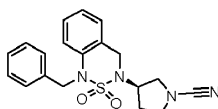
35 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 66** utilizando bromuro de bencilo en la etapa d. LCMS: Método B, 4,42 min, MS: ES+ 355,0. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J = 2,0 Hz, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,13 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,93-7,03 (m, 2 H), 6,82 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,87-4,95 (m, 1 H), 3,88 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,65-3,73 (m, 2 H), 3,50 (q, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,32-2,47 (m, 2 H).

Ejemplo 68 (R)-3-(2,2-dioxido-3-(piridin-3-ilmetil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



40 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 66** utilizando 3-(bromometil)-piridina en la etapa d. LCMS: Método B, 3,17 min, MS: ES+ 356,35. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,52 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,80-7,83 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 4,8 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,94-7,05 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 4,87-4,94 (m, 1 H), 3,88 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,65-3,73 (m, 2 H), 3,48 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 2,33-2,46 (m, 2 H).

Ejemplo 69 (R)-3-(1-bencil-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



45

Síntesis según el esquema 3 Etapas a, b, d-g.

5 **Etapas a.** Una solución de (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina (2,00 g, 10,75 mmoles) y 2-nitrobenzaldehído (1,62 g, 10,75 mmoles) en (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió borohidruro de sodio (0,406 g, 10,75 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 35% en hexano) para producir (R)-3-((2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,98 mmoles). LCMS: Método C, 1,72 min, MS: ES+ 322,4.

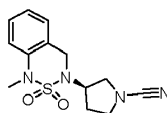
10 **Etapas b.** A una solución de (R)-3-((2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,62 mmoles) en (10 ml) se le añadió Pd/C seco al 10% (0,02 g) a rt. La mezcla de reacción se purgó con gas H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de Celite hyflow y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-((2-aminobencil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,51 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,69 min, MS: ES+ 292,3.

15 **Etapas d.** A una solución de (R)-3-((2-aminobencil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,51 mmoles) en piridina (10 ml) se le añadió sulfamida (0,494 g, 5,15 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 45% en hexano) para producir (R)-3-(2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,28 mmoles). LCMS: Método C, 2,26 min, MS: ES+ 354,5.

20 **Etapas e.** A una solución de (R)-3-(2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,28 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió NaH (0,041 g, 1,70 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bromuro de bencilo (0,07 g, 0,42 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10% en hexano) para producir (R)-3-(1-bencil-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,06 g, 0,135 mmoles). LCMS: Método C, 2,73 min, MS: ES+ 444,5.

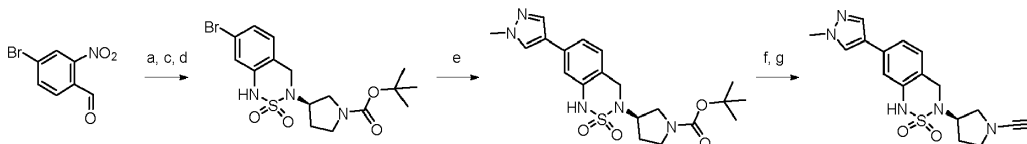
30 **Etapas f, g.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el las Etapas e y f del **Ejemplo 1**. LCMS: Método B, 4,50 min, MS: ES+ 369,6. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,36-7,43 (m, 4 H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,05 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,18-4,23 (m, 1 H), 3,41-3,47 (m, 2 H), 3,29-3,33 (m, 2 H), 1,88-2,00 (m, 2 H).

Ejemplo 70 (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



35 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 69** utilizando yoduro de metilo en la etapa e. LCMS: Método B, 4,42 min, MS: ES+ 355,0. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J = 2,0 Hz, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,13 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,93-7,03 (m, 2 H), 6,82 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,87-4,95 (m, 1 H), 3,88 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,65-3,73 (m, 2 H), 3,50 (q, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,32-2,47 (m, 2 H).

40 **Ejemplo 71 (R)-3-(7-(1-metil-1Hpirazol-4il)-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo)pirrolidin-1-carbonitrilo**



Las primeras tres Etapas se realizaron de acuerdo con el Esquema general 3, Etapas a, c, d.

45 **Etapas a.** Una solución de (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina (0,81 g, 4,35 mmoles) y 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (1,00 g, 4,35 mmoles) en (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió borohidruro de sodio (0,33 g, 8,69 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir (R)-3-((4-bromo-2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,48 g, 1,20 mmoles). LCMS: Método C, 1,82 min, MS: ES+ 400,2.

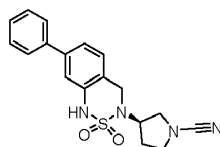
5 **Etapas c.** A una solución de (R)-3-((4-bromo-2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,48 g, 1,20 mmoles) en THF:agua (4,8 ml:4,8 ml) se le añadieron Fe en polvo (0,20 g, 3,60 mmoles) y ácido acético (0,34 ml, 6,00 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de Celite hyflow. El producto filtrado se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-((2-amino-4-bromobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,40 g, 1,08 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,82 min, MS: ES+ 370,3.

10 **Etapas d.** A una solución de (R)-3-((2-amino-4-bromobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,40 g, 1,08 mmoles) en piridina (10 ml) se le añadió sulfamida (1,04 g, 10,83 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 36 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para producir (R)-3-(7-bromo-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,17 g, 0,39 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,35 min, MS: ES-430,4.

15 **Etapas e.** Se preparó una solución de (R)-3-(7-bromo-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,17 g, 0,39 mmoles) y éster de pinacol de ácido 1-metil-4-pirazol borónico (0,09 g, 0,47 mmoles) en dioxano:agua (4:1, 5 ml) en un vial de vidrio. La mezcla de reacción se trató con CS₂CO₃ (0,26 g, 0,79 mmoles) y se desgasificado durante 30 minutos antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (0,02 g, 0,019 moles). El vial de vidrio se selló y se sometió a calentamiento a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (25 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 80% en hexano) para producir (R)-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, cuantitativo). LCMS: Método C, 2,16 min, MS: ES+ 434,3.

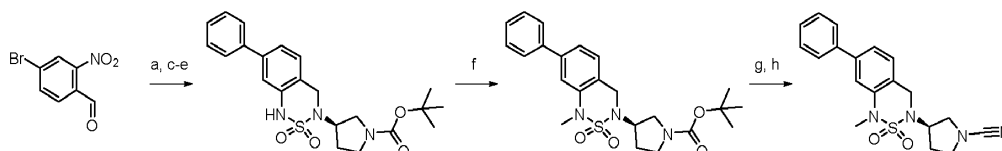
20 **Etapas f, g.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el las Etapas e y f de **Ejemplo 1**. LCMS: Método A, 2,11 min, MS: ES+ 359,02. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,50 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,16-7,27 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,98-4,02 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,55 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,30-3,45 (m, 1 H), 3,28-3,33 (m, 2 H), 1,95-2,02 (m, 1 H), 1,87-1,93 (m, 1 H).

25 **Ejemplo 72 (R)-3-(2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo**



30 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 71** LCMS: Método B, 4,14 min, MS: ES+ 355,31. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,65 (s, 1 H), 7,59-7,61 (m, 2 H), 7,46-7,49 (m, 2 H), 7,37-7,40 (m, 1 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,99-4,07 (m, 1 H), 3,58 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,42-3,47 (m, 1 H), 3,30-3,36 (m, 2 H), 1,99-2,06 (m, 1 H), 1,88-1,96 (m, 1 H).

35 **Ejemplo 73 (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo**



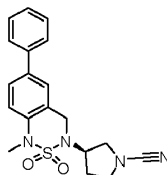
40 **Etapas a, c-e.** La síntesis se realizó de acuerdo con **Ejemplo 72** Etapas a, c-e.

45 **Etapas f.** A una solución de (R)-3-(2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,70 mmoles) se le añadió NaH (0,101 g, 4,20 mmoles) a 0°C en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,19 g, 1,40 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). La capa orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (17%

EtOAc en hexano) para producir (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,13 g, 0,29 mmoles). LCMS: Método C, 2,77 min, MS: ES+ 388,45 (M-56).

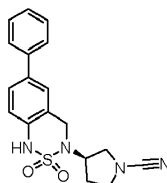
5 **Etapas g-h.** El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el las Etapas e y f del **Ejemplo 1**. LCMS: Método B, 4,46 min, MS: ES+ 369,31. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,46-7,50 (m, 2 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,29-7,31 (m, 1 H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,82 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 4,19-4,23 (m, 1 H), 3,68 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,54-3,59 (m, 1 H), 3,34-3,43 (m, 5 H), 2,15-2,21 (m, 1 H), 2,05-2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 74 (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-6-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



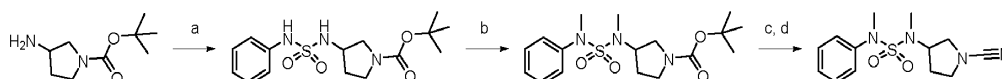
10 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 73** utilizando 5-bromo-2-nitrobenzaldehído. LCMS: Método B, 4,30 min, MS: ES+ 355,46. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,74 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,98-4,02 (m, 1 H), 3,55-3,6 (m, 1 H), 3,41-3,46 (m, 1 H), 3,29-3,34 (m, 2 H), 2,0-2,05 (m, 1 H), 1,9-1,95 (m, 1 H)

15 **Ejemplo 75 (R)-3-(2,2-dioxido-6-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo**



20 Sintetizado utilizando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 72** utilizando 3-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído y omitiendo la etapa f (la desprotección de BOC ocurrió durante la etapa d). LCMS: Método B, 4,42 min, MS: ES+ 355,0. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,39 (dd, J = 2,0 Hz, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,13 (dd, J = 1,2 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,93-7,03 (m, 2 H), 6,82 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,87-4,95 (m, 1 H), 3,88 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,65-3,73 (m, 2 H), 3,50 (q, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,32-2,47 (m, 2 H).

Ejemplo 76 diamida de ácido N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N, N'-dimetil-N'-fenilsulfúrico



25 **Etapa a.** Una solución de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,37 mmoles) e imidazol (1,09 g, 16,12 mmoles) en DCM (30 ml) se enfrió a -78°C . Se añadió a la mezcla de reacción SO_2Cl_2 (0,44 ml, 5,37 mmoles) a -78°C y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente y a continuación se trató con anilina (0,50 g, 5,37 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora y a continuación se vertió en disolución de ácido cítrico 1 M (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 12% en hexano) para producir 3-((N-fenilsulfamoil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,75 g, 2,20 mmoles). LCMS: Método C, 2,11 min, MS: ES+ 342,2.

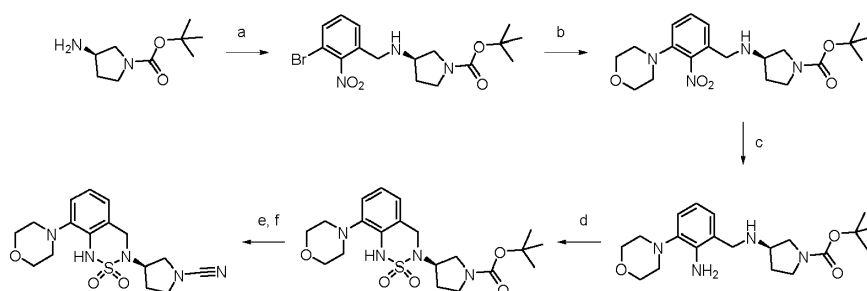
30 **Etapa b.** A una suspensión de 3-((N-fenilsulfamoil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,73 mmoles) y K_2CO_3 (0,4 g, 2,93 mmoles) en MeCN (15 ml) se le añadió CH_3I (0,14 ml, 2,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se enfriara a temperatura ambiente y se vertió rápidamente en agua (100 ml). La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir 3-(metil (N-metil-N-fenilsulfamoil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,54 mmoles). LCMS: Método C, 2,32 min, MS: ES+ 314,18 (M-56).

40 **Etapa c.** A 3-(metil(N-metil-N-fenilsulfamoil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,542 mmoles) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (20 ml) para producir sal de HCl de

diamida de ácido N,N'-dimetil-N-fenil-N'-pirrolidin-3-ilsulfúrico, (0,114 g, 0,37 mmoles). Esta sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,63 min, MS: ES+ 270,21; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,24 (br s, 1 H), 8,97 (br s, 1 H), 7,40-7,43 (m, 4 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 4,27-4,51 (m, 1 H), 3,36-3,49 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,06-3,14 (m, 2 H), 2,92-2,98 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 1,84-1,90 (m, 2 H).

- 5 **Etapa d.** A una solución de sal de HCl de diamida de ácido N,N'-dimetil-N-fenil-N'-pirrolidin-3-ilsulfúrico (0,114 g, 0,42 mmoles) en THF (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,18 g, 1,27 mmoles) a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0,045 g, 0,42 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y a continuación se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (0,5% en DCM) para producir el compuesto del título (0,060 g, 0,20 mmoles). LCMS: Método A, 4,08 min, MS: ES+ 295; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,39-7,42 (m, 4 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 4,32-4,38 (m, 1 H), 3,43-3,47 (m, 1 H), 3,19-3,33 (m, 3H), 3,17 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 1,84-1,90 (m, 2 H).

Ejemplo 77 (R)-3-(8-morfolino-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo



- 15 **Etapa a.** A una solución de 3-bromo-2-nitrobenzaldehído (0,35 g, 1,52 mmoles) en DCM (15 ml) se le añadió ácido acético (10 gotas) y (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,28 g, 1,52 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,97 g, 4,58 mmoles) en porciones iguales. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50-100% en hexano) para producir (R)-3-((3-bromo-2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,53 g, 1,32 mmoles) LCMS: Método C, 1,93 min, MS: ES+ 344,6, 346,30 [M-56].

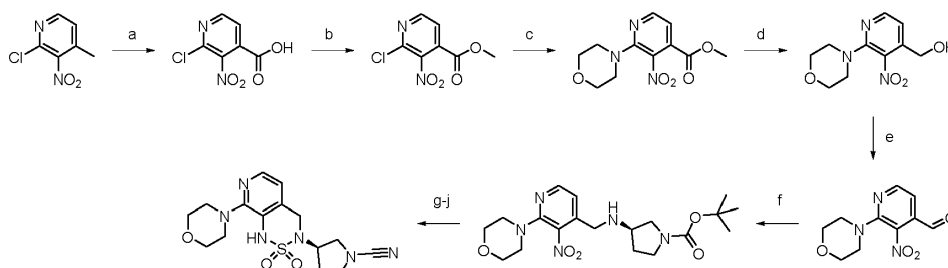
- 25 **Etapa b.** Una mezcla de (R)-3-((3-bromo-2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,25 mmoles) y morfolina (5 ml) se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (125 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 50-60% en hexano) para producir (R)-3-((3-morfolino-2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,47 g, 1,15 mmoles) LCMS: Método C, 1,84 min, MS: ES+ 407,38; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,50-7,52 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2 H), 3,62-3,64 (m, 6 H), 3,25-3,30 (m, 3 H), 3,12-3,18 (m, 2 H), 2,91-2,95 (m, 1 H), 2,86-2,88 (m, 4 H), 1,82-1,84 (m, 1 H), 1,58-1,60 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H).

- 35 **Etapa c.** A una solución de (R)-3-((3-morfolino-2-nitrobenzil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,41 g, 1,01 mmoles) en THF:agua (1:1, 10 ml) se le añadieron polvo de Fe (0,17 g, 3,03 mmoles) y ácido acético (0,56 g, 5,05 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (R)-3-((2-amino-3-morfolinobencil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,375 g, 1,00 mmoles). La sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,79 min, MS: ES+ 377,48; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,89 (dd, J = 7,60, 1,20 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 6,55 (t, J = 7,60 Hz, 1 H), 5,01 (br s, 2 H), 3,73-3,75 (m, 4 H), 3,64-3,66 (m, 2 H), 3,32-3,36 (m, 3 H), 3,18-3,21 (m, 2 H), 3,02-3,05 (m, 1 H), 2,75-2,77 (m, 4 H), 1,91-1,92 (m, 1 H), 1,64-1,70 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H).

- 45 **Etapa d.** A una solución de (R)-3-((2-amino-3-morfolinobencil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,375 g, 1,00 mmoles) en piridina (8 ml) se le añadió sulfamida (0,96 g, 10,00 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30-40% en hexano) para producir (R)-3-(8-morfolino-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 0,47 mmoles). LCMS: Método C, 2,24 min, MS: ES+ 439,70

Etapas e, f. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el las Etapas e y f del **Ejemplo 1**. LCMS: Método A, 2,25 min, MS: ES+ 364,08; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,51(s, 1 H), 7,01-7,05 (m, 2 H), 6,92-6,94 (m, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,00-4,04 (m, 1 H), 3,78-3,80 (m, 4 H), 3,55-3,59 (m, 1 H), 3,40-3,45 (m, 1 H), 3,25-3,35 (m, 2 H), 2,77-2,86 (m, 4 H), 1,90-2,01(m, 1 H), 1,84-1,87 (m, 1 H).

5 **Ejemplo 78 (R)-3-(8-morfolino-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-pirido [3,4-c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo**



10 **Etapa a.** A una solución de 2-cloro-4-metil-3-nitropiridina (4,00 g, 23,00 mmoles) en H_2SO_4 (40 ml) se le añadió $K_2Cr_2O_7$ (8,85 g, 30,00 mmoles) en porciones a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se calentó a $60^\circ C$ durante 8 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-pentano (3 x 5 ml) para producir ácido 2-cloro-3-nitroisonicotínico (4,00 g, 19,70 mmoles). La sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,51 min, MS: ES-201,1 [M-1]; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,83 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 5 Hz, 1 H).

15 **Etapa b.** A una solución de ácido 2-cloro-3-nitroisonicotínico (2,60 g, 12,80 mmoles) en (30 ml) se le añadió H_2SO_4 (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a $60^\circ C$ durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-cloro-3-nitroisonicotinato de metilo (2,60 g, 11,98 mmoles). La sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,88 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

25 **Etapa c.** A una solución de 2-cloro-3-nitroisonicotinato de metilo (1,00 g, 4,60 mmoles) en THF (10 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,27 g, 9,20 mmoles) y morfolina (0,50 g, 5,50 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a $60^\circ C$ durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución de salmuera (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-pentano (3 x 2 ml) para producir 2-morfolino-3-nitroisonicotinato de metilo (0,75 g, 2,80 mmoles). La sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,12 min, MS: ES+ 268,18; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,54 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,64-3,66 (m, 4 H), 3,30-3,34 (m, 4 H).

30 **Etapa d.** A una solución de 2-morfolino-3-nitroisonicotinato de metilo (0,74 g, 2,77 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añadió una solución 1M de DIBAL-H en tolueno (5,54 ml, 5,50 mmoles) a $-50^\circ C$. La mezcla de reacción resultante se agitó a $-50^\circ C$ durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a temperatura ambiente y se vertió una solución de salmuera (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir (2-morfolino-3-nitropiridin-4-il)metanol (0,70 g, cuantitativo). La sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 1,62 min, MS: ES+ 240,35; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,37 (d, J = 5,20, 1 H), 7,13 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 5,66 (br s, 1 H), 4,51(s, 2 H), 3,63-3,65 (m, 4 H), 3,24-3,26 (m, 4 H).

35 **Etapa e.** A una solución de (2-morfolino-3-nitropiridin-4-il)metanol (0,69 g, 2,80 mmoles) en DCM (10 ml) se le añadió MnO_2 (3,76 g, 43,00 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de Celite hyflow. El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir 2-morfolino-3-nitroisonicotinaldehído (0,61 g, 2,57 mmoles). La sustancia se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método C, 2,02 min, MS: ES+ 238,20; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,02 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 7,21(d, 1 H), 3,63-3,68 (m, 4 H), 3,34-3,36 (m, 4 H).

45 **Etapa f.** A una solución de 2-morfolino-3-nitroisonicotinaldehído (0,60 g, 2,50 mmoles) en DCM (15 ml) se le añadió ácido acético (0,1 ml) y (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,46 g, 2,50 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 40 min. La mezcla de reacción resultante se enfrió a $0^\circ C$ y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,50 g, 7,50 mmoles) en porciones iguales. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-35% en hexano) para producir (R)-3-(((2-morfolino-3-nitropiridin-4-

50

il)metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,32 g, 0,78 mmoles). LCMS: Método C, 1,81 min, MS: ES+ 408,48; RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 5 Hz, 1 H), 3,67-3,71 (m, 2 H), 3,63-3,65 (t, J = 4,40 Hz, 4 H), 3,34-3,41 (m, 1 H), 3,26-3,32 (m, 2 H), 3,21-3,23 (t, J = 4,40, 4 H), 3,10-3,18 (m, 2 H), 2,91-2,95 (m, 1 H), 1,81-1,91 (m, 1 H), 1,57-1,62 (m, 1 H), 1,38 (m, 9 H).

- 5 Etapas g-j. El compuesto del título se sintetizó a partir del intermedio anterior utilizando un procedimiento similar al descrito para el las Etapas c-f de **Ejemplo 77** LCMS: Método A, 1,93 min, MS: ES+ 365,74; RMN H^1 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,02-4,06 (m, 1 H), 3,76-3,80 (m, 4 H), 3,46-3,61 (m, 1 H), 3,39-3,46 (m, 1 H), 3,26-3,32 (m, 2 H), 3,04-3,16 (m, 4 H), 1,99-2,04 (m, 1 H), 1,81-1,87 (m, 1 H).

10 Actividad biológica de los compuestos de la invención.

Abreviaturas

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

Ensayo de inhibición in vitro de USP30

Ensayo cinético bioquímico de USP30. Las reacciones se realizaron por duplicado en placas de color negro de 384 pocillos (pequeño volumen, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21 μ l. Se diluyó USP30 CD (57-517, Núm. 64-0057-050 Ubiquigent) en tampón de reacción (Tris 40 mM, pH 7,5, Tween 20 al 0,005%, BSA 0,5 mg/ml, beta-mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1 y 0,5 μ l/pocillo. El tampón se optimizó para una temperatura, pH, agente reductor, sales, tiempo de incubación y detergente óptimos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA ligado a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente y se leyeron cada 2 minutos durante 120 minutos. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech). λ Excitación 540 nm; λ Emisión 590 nm.

Ensayo bioquímico de CI50 de USP30

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

Actividad de Compuestos Ilustrativos en el ensayo bioquímico de CI50 de USP30:

- 45 A < 0,1 μ M;
0,1 < B < 1 μ M;
1 < C < 10 μ M

ES 2 807 893 T3

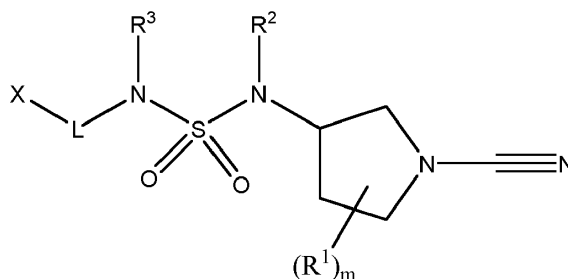
Ejemplo	Intervalo de CI50
1	B
2	A
3	B
4	A
5	A
6	B
7	A
8	B
9	B
10	A
11	A
12	B
13	A
14	B
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	B
22	B
23	A
24	A
25	C
26	A
27	B
28	A
29	B
30	B
31	C
32	A

Ejemplo	Intervalo de CI50
33	A
34	A
35	A
36	A
37	B
38	B
39	A
40	B
41	B
42	A
43	A
44	B
45	C
46	C
47	B
48	B
49	A
50	A
51	B
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	B
59	B
60	B
61	C
62	C
63	B
64	B

Ejemplo	Intervalo de CI50
65	B
66	C
67	B
68	C
69	B
70	C
71	B
72	B
73	B
74	B
75	C
76	C
77	C
78	C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

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

5 m es un número entero de 0 a 3;

cada caso de R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 6 miembros;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros, o R² junto con R³ forma un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros;

10 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros, o R³ junto con R² forma un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, o R³ junto con X forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

L representa un enlace, un conector de alquilenos C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

15 X representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, o X junto con R³ forma un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

en donde cuando el grupo X es un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más -Q¹-(R⁴)_n, en donde cada -Q¹-(R⁴)_n es igual o diferente;

20 en donde el anillo formado por R² junto con R³ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q²-(R⁵)_p, en donde cada -Q²-(R⁵)_p es igual o diferente;

en donde el anillo formado por el grupo X junto con R³ está opcionalmente sustituido con uno o más Q³-(R⁶)_q, en donde cada Q³-(R⁶)_q es igual o diferente;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

25 q es 0 o 1;

Q¹, Q² y Q³ representan cada uno independientemente halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR', -SR', -NR'R'', -CONR'R'',

-NR'COR'', -NR'CONR''R''', -COR', -C(O)OR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR'SO₂R'', NR'SO₂NR''R''', -NR'C(O)OR'', alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,

-SO-, -SO₂-, -CO-, C(O)O, -CONR'-, -NR'-, -NR'CO-, -NR'CONR''-, -SO₂NR'-, NR'SO₂-, -NR'SO₂NR''-, -NR'C(O)O-,

30 -NR'C(O)OR'', alquilenos C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆;

R', R'' y R''' representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilenos C₁-C₆;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros;

35 R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^bR^c, -COR^a, -C(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b,

$-\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{Q}^4\text{-R}^{\text{a}}$, $-\text{Q}^4\text{-NR}^{\text{a}}\text{CONR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{Q}^4\text{-NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{Q}^4\text{-COR}^{\text{a}}$, $-\text{Q}^4\text{-NR}^{\text{a}}\text{COR}^{\text{b}}$, $-\text{Q}^4\text{-NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{Q}^4\text{-SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{Q}^4\text{-CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{Q}^4\text{-CO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{Q}^4\text{-SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{Q}^4\text{-NR}^{\text{a}}\text{SOR}^{\text{b}}$ y $-\text{Q}^4\text{-NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$;

5 Q^4 representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$;

R^{a} , R^{b} y R^{c} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo;

10 R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, $-\text{OR}^{\text{d}}$, $-\text{SR}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{CONR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{COR}^{\text{e}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{CONR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{COR}^{\text{d}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{e}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{Q}^5\text{-R}^{\text{d}}$, $-\text{Q}^5\text{-NR}^{\text{d}}\text{CONR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{Q}^5\text{-NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{Q}^5\text{-COR}^{\text{d}}$, $-\text{Q}^5\text{-NR}^{\text{d}}\text{COR}^{\text{e}}$, $-\text{Q}^5\text{-NR}^{\text{d}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{Q}^5\text{-SO}_2\text{R}^{\text{d}}$, $\text{Q}^5\text{-CONR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{Q}^5\text{-CO}_2\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{Q}^5\text{-SO}_2\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{Q}^5\text{-NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{e}}$ y $-\text{Q}^5\text{-NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$;

Q^5 representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$;

15 R^{d} , R^{e} y R^{f} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo;

20 R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, $-\text{OR}^{\text{g}}$, $-\text{SR}^{\text{g}}$, $-\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{CONR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{NR}^{\text{g}}\text{COR}^{\text{h}}$, $-\text{NR}^{\text{g}}\text{CONR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{COR}^{\text{g}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{g}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{NR}^{\text{g}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{h}}$, $\text{NR}^{\text{g}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{NR}^{\text{g}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{h}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{Q}^6\text{-R}^{\text{g}}$, $-\text{Q}^6\text{-NR}^{\text{g}}\text{CONR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{Q}^6\text{-NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{Q}^6\text{-COR}^{\text{g}}$, $-\text{Q}^6\text{-NR}^{\text{g}}\text{COR}^{\text{h}}$, $-\text{Q}^6\text{-NR}^{\text{g}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{h}}$, $-\text{Q}^6\text{-SO}_2\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{Q}^6\text{-CONR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{Q}^6\text{-CO}_2\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{Q}^6\text{-SO}_2\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{Q}^6\text{-NR}^{\text{g}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{h}}$ y $-\text{Q}^6\text{-NR}^{\text{g}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$;

Q^6 representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$; y

25 R^{g} , R^{h} y R^{i} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo; y

en donde dichos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$, están cada uno independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 .

30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde R^1 es metilo

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde L representa un enlace covalente o metileno.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde m es 0 o 1.

35 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo formado por R^2 junto con R^3 se selecciona entre 1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-ilo, 2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-ilo, 1,4-dihidro-3H-pirido[3,4-c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo y 1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-ilo.

40 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anillo formado por R^2 junto con R^3 está sustituido con fenilo, pirazol o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X se selecciona entre hidrógeno, metilo y un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, 9H-carbazol, isoxazol, pirazol, piridina, benzimidazol, pirimidina, benzomorfolina y pirrolidina.

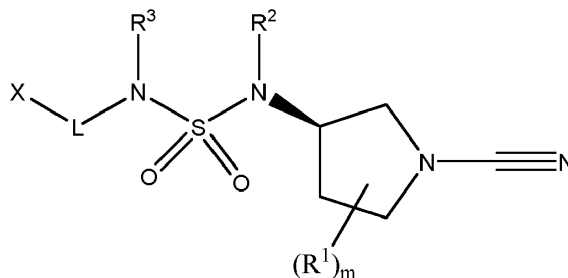
45 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la reivindicación 8, en donde el anillo del grupo X está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, en donde dichos alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 .

50 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la reivindicación 8, en donde el anillo del grupo X está sustituido con un anillo seleccionado entre fenilo, piridinilo, pirazolilo, morfolinilo, isozazolilo, azetidino, pirrolidinilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo formado por X junto con R³ se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, benzopiperidinilo, dihidroisoquinolinilo y dihidropirazolo[1,5-a]pirimidinilo.

5 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la reivindicación 11, en donde el anillo formado por X junto con R³ está sustituido con metoxi o fenilo.

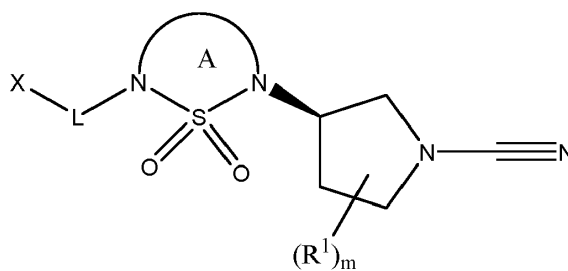
13. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (II)



(II)

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

14. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (IIA)



(IIA)

10

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

el anillo A representa un anillo de heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido formado por R² junto con R³ de fórmula (I).

15. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- 15 (S)-3-(5-(3-(isoxazol-5-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 (R)-3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 (R)-3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 20 (R)-3-(5-(4-(2-hidroxi-etil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidina-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 (R)-3-(5-(4-metoxi-3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 (3R)-3-(1,1-dioxido-5-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 25 (R)-3-(5-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
 (R)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;

- (R)-3-(6-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(6-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-y1)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 5 (R)-3-(5-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1,1-dioxido-5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 10 (R)-3-(6-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(4-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(6-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 15 (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-fenilisoazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1,1-dioxido-6-(3-fenilisoazol-5-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1,1-dioxido-5-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1,1-dioxido-6-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fenil-6,7-dihidropirazolo [1,5-a]pirimidina-4 (5H)-sulfonamida;
- 20 (S)-3-(1,1-dioxido-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-3-(1,1-dioxido-5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 25 (S)-3-(1,1-dioxido-5-(6-fenilpiridin-2-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 3-(1,1-dioxido-5-fenil-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 3-(1,1-dioxido-6-fenil-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (3R, 4S)-3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-4-metilpirrolidin-1-carbonitrilo;
- (3S, 4R)-3-metil-4-(5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 30 (3S, 4R)-3-metil-4-(5-(3-morfolinofenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1,1-dioxido-5-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1,1-dioxido-6-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 35 (R)-3-(1,1-dioxido-6-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,6-tiadiazinan-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (S)-3-(1,1-dioxido-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;

- (R)-3-(5-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(2-morfolinopiridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(4-morfolinopirimidin-2-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 5 (R)-3-(5-(3-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)fenil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(5-(2-(bis(2-metoxietil)amino)piridin-4-il)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- diamida de ácido N-bifenil-3-il-N'-(1-cianopirrolidin-3-il)sulfúrico
- 10 diamida de ácido N-bifenil-4-il-N'-(1-cianopirrolidin-3-il)sulfúrico;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpiperazina-1-sulfonamida;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il) indolin-1-sulfonamida;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-sulfonamida;
- 15 (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fenilindolin-1-sulfonamida;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilindolin-1-sulfonamida;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-sulfonamida;
- (R)-3-(3-metil-2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(3-bencil-2,2-dioxidobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 20 (R)-3-(2,2-dioxido-3-(piridin-3-ilmetil) benzo[c][1,2,5]tiadiazol-1(3H)-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1-bencil-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 25 (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-7-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(1-metil-2,2-dioxido-6-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- (R)-3-(2,2-dioxido-6-fenil-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo
- diamida de ácido N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N,N'-dimetil-N'-fenilsulfúrico;
- (R)-3-(8-morfolino-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- 30 (R)-3-(8-morfolino-2,2-dioxido-1,4-dihidro-3H-pirido [3,4-c][1,2,6]tiadiazin-3-il)pirrolidin-1-carbonitrilo;
- un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como medicamento.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de una afección que implica disfunción mitocondrial seleccionada entre una enfermedad neurodegenerativa; encefalopatía
- 35 mitocondrial, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a accidentes cerebrovasculares; neuropatía óptica hereditaria de Leber; cáncer; neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa-síndrome de Leigh heredado por vía materna; enfermedad de Danon; diabetes; nefropatía diabética; trastornos metabólicos; insuficiencia cardíaca; cardiopatía isquémica que conduce a un infarto de miocardio; enfermedades psiquiátricas, esquizofrenia; deficiencia de sulfatasa múltiple; mucopolipidosis II; mucopolipidosis III; mucopolipidosis IV; GMI-gangliosidosis; lipofuscinosis ceroides neuronal; enfermedad de Alpers; síndrome de Barth; defectos de la beta-oxidación; deficiencia de carnitina-acil-carnitina;
- 40

5 deficiencia de carnitina; síndromes de deficiencia de creatina; deficiencia de coenzima Q10; deficiencia del complejo I; deficiencia del complejo II; deficiencia del complejo III; deficiencia del complejo IV; deficiencia del complejo V; deficiencia de COX; síndrome de oftalmoplegia externa progresiva crónica; deficiencia de CPT I; Deficiencia de CPT II; aciduria glutárica tipo II; síndrome de Kearns-Sayre; acidosis láctica; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; enfermedad o síndrome de Leigh; cardiomiopatía infantil letal; enfermedad de Luft; aciduria glutárica tipo II; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; epilepsia mioclónica y síndrome de fibra roja irregular; citopatía mitocondrial; síndrome de ataxia mitocondrial recesiva; síndrome de agotamiento del ADN mitocondrial; trastorno mioneurogastrointestinal y encefalopatía; síndrome de Pearson; deficiencia de piruvato deshidrogenasa; deficiencia de piruvato carboxilasa; mutaciones POLG; deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media/corta; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; y disminución dependiente de la edad en la función cognitiva y la fuerza muscular.

10
15 18. Un compuesto para su uso según la reivindicación 17, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal; y enfermedad de Parkinson relacionada con mutaciones en la α -sinucleína, parkina y PINK1, enfermedad de Parkinson juvenil autosómica recesiva, donde la parkina está mutada.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 20. Un compuesto para su uso según la reivindicación 19, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, riñón, gástrico, colon, testicular, cabeza y cuello, páncreas, cerebro, melanoma, hueso, cánceres de órganos y tejidos, cánceres de células sanguíneas, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer donde las vías apoptóticas están desreguladas y cáncer donde las proteínas de la familia BCL-2 están mutadas, o se expresan de forma excesiva o insuficiente.

25 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Figura 1 Ensayo cinético de USP30 para el escrutinio de alto rendimiento de compuestos utilizando un sustrato conectado a un isopéptido

