

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 227**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2017** **PCT/EP2017/082826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018** **WO18109088**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2017** **E 17825447 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.09.2021** **EP 3555103**

54 Título: **Inhibidores de azepano de la interacción menina-MLL**

30 Prioridad:

15.12.2016 US 201662434549 P
06.01.2017 EP 17150502

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ANGIBAUD, PATRICK, RENÉ;
PANDE, VINEET;
HERKERT, BARBARA;
KROSKY, DANIEL, JASON;
QUEROLLE, OLIVIER, ALEXIS, GEORGES;
PATRICK, AARON, NATHANIEL y
PILATTE, ISABELLE, NOËLLE, CONSTANCE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 901 227 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

Inhibidores de azepano de la interacción menina-MLL

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero y, en particular, a compuestos de azepano, a una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos y a su uso como inhibidores de la interacción proteína/proteína menina/MLL, útiles para tratar enfermedades tales como cáncer, síndrome mielodisplásico (MDS) y diabetes.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los reordenamientos cromosómicos que afectan al gen de la leucemia de linaje mixto (*MLL*; *MLL1*; *KMT2A*) resultan en leucemias agudas agresivas en todos los grupos de edad y aún representan enfermedades en su mayoría incurables, lo que enfatiza la necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos. Las leucemias agudas que albergan estas translocaciones cromosómicas de *MLL* representan una enfermedad linfoide, mieloide o bifenotípica y constituyen del 5 al 10 % de las leucemias agudas en adultos y aproximadamente del 70 % en bebés (Marschalek, Br J Haematol 2011. 152(2), 141-54; Tomizawa et al., Pediatr Blood Cancer 2007. 49(2), 127-32).

MLL es una histona metiltransferasa que metila la histona H3 en la lisina 4 (H3K4) y funciona en complejos multiproteicos. El uso de alelos inducibles de pérdida de función de *MLL1* demostró que MLL1 desempeña un papel esencial en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas (HSC) y en el desarrollo de linfocitos B, aunque su actividad de histona metiltransferasa es prescindible para la hematopoyesis (Mishra et al., Cell Rep 2011. 7(4), 1239-47).

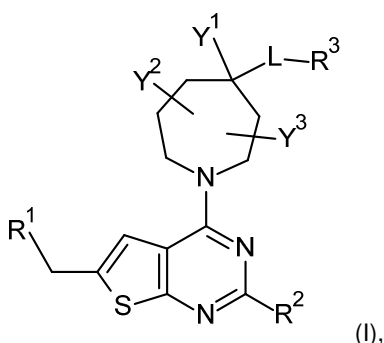
Hasta la fecha se ha reseñado la fusión de MLL con más de 60 participantes diferentes y se ha asociado con la formación/progresión de leucemia (Meyer et al., Leukemia 2013. 27, 2165-2176). Curiosamente, el dominio SET (Su (var) 3-9, potenciador de zeste y trithorax) de MLL no se conserva en las proteínas quiméricas, sino que se reemplaza por el participante en la fusión (34, 771-80). El reclutamiento de enzimas modificadoras de la cromatina, tales como Dot1L y/o el complejo pTEFb por parte del participante en la fusión conduce a una transcripción potenciada y al alargamiento transcripcional de los genes diana MLL, incluidos los genes *HOXA* (p. ej., *HOXA9*) y el cofactor *HOX MEIS1* como los más destacados. La expresión aberrante de estos genes, a su vez, bloquea la diferenciación hematopoyética y aumenta la proliferación.

La menina codificada por el gen de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (*MEN1*) se expresa de forma ubicua y se localiza predominantemente en el núcleo. Se ha demostrado que interactúa con numerosas proteínas y está implicada, por lo tanto, en una diversidad de procesos celulares. La función mejor comprendida de menina es su función como un cofactor oncogénico de proteínas de fusión de MLL. Menina interactúa con dos motivos dentro del fragmento del extremo N de MLL que se retiene en todas las proteínas de fusión, MBM1 (motivo 1 de unión a menina) y MBM2 (Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771-80). La interacción menina/MLL conduce a la formación de una nueva superficie de interacción para el factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino (LEDGF). Aunque MLL se une directamente a LEDGF, la menina es obligatoria para la interacción estable entre MLL y LEDGF y el reclutamiento de cromatina específico del gen del complejo MLL a través del dominio PWWP de LEDGF (Cermakova et al., Cancer Res 2014. 15, 5139-51; Yokoyama & Cleary, Cancer Cell 2008. 8, 36-46). Además, numerosos estudios genéticos han demostrado que la menina es estrictamente necesaria para la transformación oncogénica por las proteínas de fusión MLL, lo que sugiere que la interacción menina/MLL es un objetivo terapéutico atractivo. Por ejemplo, la eliminación condicional de *Men1* previene la leucomogénesis en células progenitoras de médula ósea que expresan ectópicamente fusiones de MLL (Chen et al., Proc Natl Acad Sci 2006. 103, 1018-23). De manera similar, la alteración genética de la interacción de la fusión menina/MLL por mutaciones de pérdida de función abroga las propiedades oncogénicas de las proteínas de fusión MLL, bloquea el desarrollo de leucemia *in vivo* y libera el bloque de diferenciación de los blastos leucémicos transformados con MLL. Estos estudios también demostraron que la menina es necesaria para el mantenimiento de la expresión del gen *HOX* por las proteínas de fusión MLL (Yokoyama et al., Cell 2005 123, 207-18). Además, se han desarrollado inhibidores de molécula pequeña de la interacción menina/MLL que sugieren la capacidad de fármacos de esta interacción proteína/proteína y también han demostrado eficacia en modelos preclínicos de AML (Borkin et al., Cancer Cell 2015 27, 589-602; Cierpicki y Grembecka, Future Med Chem 2014. 6, 447-462). Junto con la observación de que la menina no es un cofactor requerido de MLL1 durante la hematopoyesis normal (Li et al., Blood 2013. 122, 2039-2046), estos datos validan la interrupción de la interacción menina/MLL como un nuevo y prometedor enfoque terapéutico para el tratamiento de la leucemia reorganizada MLL y otros cánceres con una firma activa del gen *HOX/MEIS1*. Por ejemplo, una duplicación interna parcial en tándem (PTD) dentro de la región 5' del gen *MLL* representa otra aberración importante que se encuentra predominantemente en la LMA secundaria de novo y secundaria, así como en los síndromes de displasia mieloide. Aunque el mecanismo molecular y la función biológica de MLL-PTD no se conocen bien, las nuevas estrategias terapéuticas de direccionamiento que afectan a la interacción menina/MLL también pueden resultar eficaces en el tratamiento de las leucemias relacionadas con MLL-PTD. Además, se ha demostrado que el cáncer de próstata resistente a la castración depende de la interacción menina/MLL (Malik et al., Nat Med 2015. 21, 344-52).

Varias referencias describen inhibidores que apuntan a la interacción menina-MLL: el documento WO2011029054, J Med Chem 2016, 59, 892-913 describe la preparación de derivados de tienopirimidina y benzodiazepina; el documento WO2014164543 describe derivados de tienopirimidina y tienopiridina; *Nature Chemical Biology* marzo de 2012, 8, 277-284 y Ren, J.; *et al. Bioorg Med Chem Lett* (2016), 26(18), 4472-4476 describen derivados de tienopirimidina; *J Med Chem* 2014, 57, 1543-1556 describe derivados de hidroxi- y aminometilpiperidina; *Future Med Chem* 2014, 6, 447-462 revisa compuestos de molécula pequeña y peptidomiméticos; el documento WO2016/195776 describe derivados de furo[2,3-d]pirimidina, 9H-purina, [1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidina, [1,3]oxazolo[4,5-d]pirimidina, [1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina, tieno[2,3-b]piridina y tieno[2,3-d]pirimidina; y el documento WO2016/197027 describe derivados de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina, pirido[2,3-d]pirimidina y quinolina. El documento WO2017112768 describe inhibidores de la interacción menina-MLL. El documento WO2017161002 describe inhibidores de menina-MLL. El documento WO2017161028 describe inhibidores de menina-MLL.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I),



y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₃, CH₂F, CHF₂ y CF₃;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃;

Y¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆; heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilo; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, fenilo, -OR^{1Y} y -NR^{2Y}R^{2YY}; en donde

R^{1Y} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y -C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{3Y} y -NR^{1Y}R^{2Y}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{2Y} y R^{2YY} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente -C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{3Y} y -NR^{1Y}R^{2Y}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

Y² e Y³ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; OH; NH₂; -C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}; alquilo C₁₋₆; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, -OR^{3Y} y -NR^{4Y}R^{4YY}; con la condición de que cuando Y² e Y³ sean ambos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, y uno de Y² o Y³ sea OH o NH₂, entonces el otro Y³ o Y² es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y -CN, o alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{3Y} y -NR^{4Y}R^{4YY}; en donde

R^{3Y} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y -C(=O)NR^{4Y}R^{5Y}; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{6Y} y -NR^{4Y}R^{5Y}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{4Y} y R^{4YY} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y -C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{6Y} y -

NR^{4y}R^{5y}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{1y}, R^{2y}, R^{3y}, R^{4y}, R^{5y} y R^{6y} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

--L-R³ se selecciona de (a), (b), (c), (d) o (e):

(a) --L-R³ es --NHR^{1A}, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C₂₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{1a} y -NR^{2a}R^{2aa}, en donde R^{1a}, R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo; con la condición de que cuando R^{1A} sea hidrógeno, entonces Y¹ no es hidrógeno; o

(b) L se selecciona del grupo que consiste en -N(R^B)-, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- y -(N(R^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-); y R³ se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbocíclico saturado de 7 a 10 miembros; en donde

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y -CN; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{1b} y -NR^{2b}R^{2bb}; en donde

R^{1b}, R^{2b} y R^{2bb} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo;

R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; -C(=O)NR^{3B}R^{3BB}; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo, Het¹ y -CN; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{4B} y -NR^{5B}R^{5BB}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y R^{1BB} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o R^{1B} y R^{1BB}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{2B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; -OR^{6B}; -NR^{7B}R^{7BB}; -C(=O)NR^{8B}R^{8BB}; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, -OR^{4B} y -NR^{5B}R^{5BB}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{3B}, R^{3BB}, R^{4B}, R^{5B}, R^{5BB}, R^{6B}, R^{7B}, R^{7BB}, R^{8B} y R^{8BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y -C(=O)NR^{9B}R^{9BB}; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{10B} y -NR^{11B}R^{11BB}; en donde R^{9B}, R^{9BB}, R^{10B}, R^{11B} y R^{11BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

(c) --L-R³ se selecciona del grupo que consiste en -N(R^C)-CHR^{1C}-CO₂R^{2C}; -N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}; -N(R^C)-COR^{5C}; -N(R^C)-SO₂-NR^{6C}R^{6CC}; en donde

R^C se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y -CN; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{1c} y -NR^{2c}R^{2cc};

R^{1C} y R^{3C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno; -C(=O)NR^{3c}R^{3cc}; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo, Het¹ y -CN; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{4c} y -NR^{5c}R^{5cc}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{4C} y R^{6C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en NR^{6c}R^{6cc}, Ar y Het¹;

R^{2C} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Ar o Het¹; Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbocíclico saturado, de 7 a 10 miembros;

R^{5C} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-NR^{2C}R^{2CC}$, Ar o Het^1 ; Ar; Het^1 ; Het^2 ; y un sistema espirocarbocíclico saturado, de 7 a 10 miembros; en donde

R^{1C} , R^{2C} , R^{2CC} , R^{3C} , R^{3CC} , R^{4C} , R^{5C} y R^{5CC} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^{6C} y R^{6CC} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-NHCalquilo$ C_{1-4} y ciclopropilo; y

R^{4CC} y R^{6CC} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con Ar o Het^1 ; Ar; Het^1 ; Het^2 ; y un sistema espirocarbocíclico saturado, de 7 a 10 miembros; o R^{4C} y R^{4CC} , o R^{6C} y R^{6CC} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un Het^2 enlazado a N; o

(d) L se selecciona de $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-$ y $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}-$; en donde

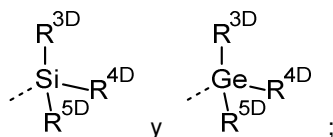
R^D se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor y $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de $-OR^{1D}$ y

$-NR^{2D}R^{2DD}$; en donde

R^{1D} , R^{2D} y R^{2DD} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

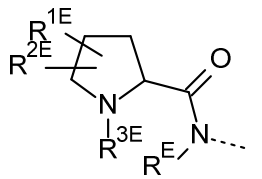
R^{1DD} , R^{1DD} , R^{2D} y R^{2DD} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en



en donde R^{3D} , R^{4D} y R^{5D} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente $-OH$, $-Oalquilo$ C_{1-6} , o un sustituyente $-NH_2$; o

(e) $-L-R^3$ es



en donde

R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{1E} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4} ; y

R^{2E} se selecciona del grupo que consiste en flúor, $-Oalquilo$ C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor; o R^{1E} y R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de oxígeno; y

R^{3E} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor o un sustituyente $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{4E}$ y $-NR^{5E}R^{5EE}$; en donde

R^{4E} , R^{5E} y R^{5EE} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, $-CN$ y $-C(=O)NR^{6E}R^{6EE}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{7E}$ y $-NR^{8E}R^{8EE}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{6E} , R^{6EE} , R^{7E} , R^{8E} y R^{8EE} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

y donde

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$,

-C(=O)NR⁵R^{5'} y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, -OR⁶, -NR⁷R^{7'} y -C(=O)NR⁸R^{8'};

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 4- o 5-tiazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -CN, -OR⁴, -NR⁵R^{5'} y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, -OR⁶, -NR⁷R^{7'} y -C(=O)NR⁸R^{8'}; y

Het² es un heterociclilo no aromático, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -CN, -OR⁴, -NR⁵R^{5'} y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, -OR⁶, -NR⁷R^{7'} y -C(=O)NR⁸R^{8'}; en donde

R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, R^{7'}, R⁸ y R^{8'} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y -C(=O)NR⁹R^{9'}; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR¹⁰ y -NR¹¹R^{11'}; en donde

R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R¹¹ y R^{11'} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

Adicionalmente, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para uso como un medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para uso en el tratamiento o en la prevención de cáncer, síndrome mielodisplásico (MDS) y diabetes.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para uso en el tratamiento o en la prevención de cáncer.

En una realización específica, dicho cáncer se selecciona de leucemias, mieloma o un cáncer de tumor sólido (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de hígado, melanoma y glioblastoma, etc.). En algunas realizaciones, las leucemias incluyen leucemias agudas, leucemias crónicas, leucemias mieloides, leucemias mielógenas, leucemias linfoblásticas, leucemias linfocíticas, leucemias mielógenas agudas (AML), leucemias mielógenas crónicas (CML), leucemias linfoblásticas agudas (ALL), leucemias linfoblásticas crónicas (CLL), leucemias prolinfocíticas de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular de gran tamaño, leucemia de células pilosas (HCL), leucemias reorganizadas con MLL, leucemias MLL-PTD, leucemias MLL amplificadas, leucemias MLL-positivas, leucemias que exhiben firmas de expresión del gen *HOX/MEIS1*, etc.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en combinación con un agente farmacéutico adicional para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, síndrome mielodisplásico (MDS) y diabetes.

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "halo" o "halógeno", tal como se utiliza en esta memoria, representa flúor, cloro, bromo y yodo

El prefijo 'C_{x-y}' (en que x e y son números enteros), tal como se utiliza en esta memoria, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término 'alquilo C₁₋₄', tal como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.

El término 'alquilo C₂₋₄', tal como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.

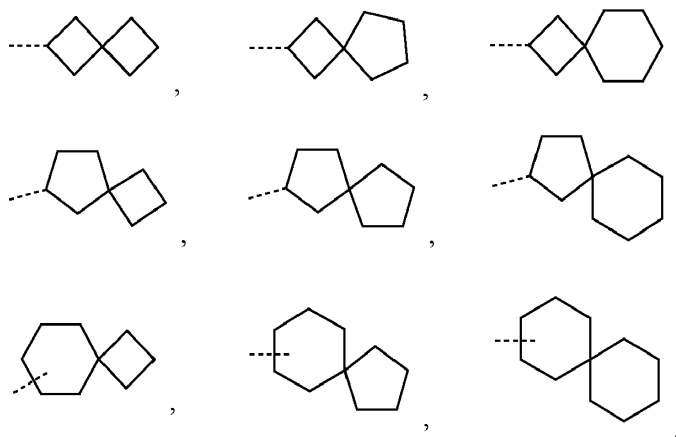
El término 'alquilo C₁₋₆', tal como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

El término 'alquilo C₂₋₆', tal como se utiliza en este documento como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como alquilo C₂₋₄ y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

Resultará claro para la persona experta que S(=O)₂, (SO₂) o SO₂ representa un resto sulfonilo.

Resultará claro para la persona experta que CO o C(=O) representa un resto carbonilo.

Tal como se utiliza en este documento sistemas "espirobicíclicos" son sistemas cíclicos en donde dos ciclos se unen en un único átomo. Ejemplos de sistemas espirocarbobicíclicos de 7 a 10 miembros saturados incluyen, pero sin limitación



y similares.

En general, siempre que el término "sustituido" se utiliza en la presente invención, se entiende, salvo que se indique otra cosa o se aclare por el contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 hidrógenos, más en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "sustituido" se reemplaza por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución produzca un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Se entiende que "compuesto estable" indica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

La persona experta comprenderá que cuando un átomo o radical se sustituye con 'un sustituyente', se entiende que el átomo o radical mencionado se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo indicado.

La persona experta entenderá que la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "opcionalmente sustituido" puede o no estar sustituido (esto significa que está sustituido o no sustituido, respectivamente).

Resultará claro para la persona experta que cuando, p. ej., L es -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- en la opción (b) de --L-R³, esto significa que el átomo de nitrógeno sustituido con R^B está unido al anillo de azepano. Esto es similar para otras definiciones de L, tales como, por ejemplo, -O-CR^{1B}R^{1BB}- (oxígeno unido al anillo de azepano), -(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-

(átomo de nitrógeno sustituido con R^B unido al anillo de azepano), $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}$ - (átomo de nitrógeno sustituido con R^D unido al anillo de azepano), $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}$ - (átomo de nitrógeno sustituido con R^D unido al anillo de azepano), u otras definiciones similares de L en el alcance.

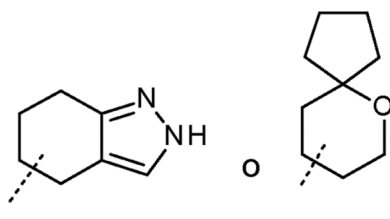
5 Cuando dos o más sustituyentes están presentes en un resto, estos pueden, cuando sea posible y, a menos que se indique lo contrario, o resulte claro del contexto, reemplazar los hidrógenos en el mismo átomo o pueden reemplazar átomos de hidrógeno en diferentes átomos en el resto.

10 Resultará claro para la persona experta que, salvo que se indique otra cosa o quede claro por el contexto, un sustituyente en un grupo heterociclilo puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo (p. ej., un hidrógeno en un átomo de nitrógeno puede reemplazarse por un sustituyente).

15 Dentro del contexto de esta invención 'saturado' significa 'completamente saturado', si no se especifica otra cosa.

Un 'grupo no aromático' abarca sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos parcialmente saturados y completamente saturados. La expresión 'parcialmente saturado' se refiere a anillos en donde la estructura o las estructuras de anillo contienen al menos un enlace múltiple, p. ej., un enlace $C=C$, $N=C$. La expresión 'completamente saturado' se refiere a anillos en donde no hay múltiples enlaces entre átomos en el anillo. Por tanto, un 'heterociclilo no aromático' es un sistema monocíclico o bicíclico no aromático, salvo que se indique otra cosa, que tiene, por ejemplo, de 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contiene de 4 a 7 miembros en el anillo, más habitualmente, 5 o 6 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son los que contienen de 8 a 12, más habitualmente 9 o 10 miembros en el anillo.

25 Ejemplos no limitantes de sistemas de heterociclilo monocíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre (N, O, S) incluyen, pero no se limitan a sistemas de heterociclilo de 4 a 7 miembros tales como azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidro-2H-tiopiranilo 1,1-dióxido, en particular, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Ejemplos no limitantes de sistemas heterociclilo bicíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre (N, O, S) incluyen, pero sin limitación octahidro-1H-indolilo, indolinilo,



35 Salvo que se especifique otra cosa, cada uno puede unirse al resto de la molécula de fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono (enlazado a C) o átomo de nitrógeno (enlazado a N) del anillo disponible, y puede sustituirse opcionalmente, cuando sea posible, sobre átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con las realizaciones.

40 La expresión 'heterociclilo de 4 a 7 miembros enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre', tal como se utiliza en este documento solo o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado cíclico saturado que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre que tiene de 4 a 7 miembros del anillo, tal como se define arriba, unido a través de un átomo de carbono disponible. Resultará claro que, de manera similar, la expresión 'heterociclilo de 4 a 6 miembros enlazado por C que contiene un átomo de oxígeno' tal como se utiliza en este documento, solo o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado cíclico saturado que contiene un átomo de oxígeno que tiene de 4 a 6 miembros del anillo, tal como se define arriba, unido a través de un átomo de carbono disponible (tal como, por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo).

50 Siempre que los sustituyentes estén representados por una estructura química, '---' representa el enlace de unión al resto de la molécula de Fórmula (I).

Líneas (tales como "---") dibujadas en sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo.

55 Het¹ y Het² pueden estar unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo disponible, según corresponda, si no se especifica lo contrario.

Resultará claro que un resto cíclico saturado puede tener, cuando sea posible, sustituyentes en ambos átomos de carbono y nitrógeno, a menos que se indique lo contrario o resulte claro en el contexto.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Cuando una variable aparece más de una vez en cualquier fórmula (p. ej., Fórmula (I)), cada definición es independiente.

El término 'sujeto', tal como se utiliza en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (p. ej., un gato, un perro, un primate o un ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en este documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro personal clínico, que incluye el alivio o la reversión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

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

El término "tratamiento", tal como se utiliza en este documento, pretende referirse a todos los procesos en los que puede haber una desaceleración, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

Se entiende que la expresión "compuesto(s) de la (presente) invención" o "compuesto(s) de acuerdo con la (presente) invención", como se usa en este documento, incluye los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Tal como se utiliza en este documento, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren solo como líneas sólidas y no como enlaces con cuñas sólidas o con cuñas discontinuas, o que de otro modo se indique que tienen una configuración particular (p. ej., *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada uno de los posibles estereoisómeros, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

En lo que antecede y en lo sucesivo, la expresión 'compuesto(s) de Fórmula (I)' pretende incluir los tautómeros de los mismos y las formas estereoisoméricas de los mismos.

Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o a partir de ahora en este documento se utilizan indistintamente.

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

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

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, como resultado de una rotación restringida en torno a un enlace simple, debido a un gran impedimento estérico. Se pretende que todas las formas atropoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

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

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

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

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

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos, cuya configuración absoluta no se conoce, se pueden designar con (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz

polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos, cuya configuración absoluta no se conoce, se pueden designar con (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada del plano.

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

10 Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas en la medida en que puedan existir, aunque no estén explícitamente indicadas en la Fórmula (I) anterior, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Se deduce que un solo compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Tales sales pueden formarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o base libre con uno o más equivalentes de una base o ácido adecuados, opcionalmente en un disolvente o en un medio donde la sal sea insoluble, con la posterior eliminación de dicho disolvente o dicho medio, utilizando técnicas estándar (p. ej., *in vacuo*, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal por otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

20 Se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en el presente documento comprendan las formas de sales de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos puedan formar.

25 Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; u ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. En cambio, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

30 Los compuestos de Fórmula (I) y los solvatos de estos que contengan un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de amina o metal atóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

35 Formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, cesio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatrina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma de sal se puede convertir, mediante tratamiento con un ácido, en la forma de ácido libre.

40 El término solvato comprende las formas de adición de disolventes, así como también las sales de estas, que los compuestos de Fórmula (I) puedan formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

45 Los compuestos de la invención, como se preparan en los procedimientos descritos más adelante, se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar una de otra siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos y sales farmacéuticamente aceptables conlleva la cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

50 La presente divulgación también abarca los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, que son idénticos a aquellos mencionados en este documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se rempazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (o el que se encuentra en la naturaleza de forma más abundante).

Todos los isótopos y mezclas isotópicas de cualquier átomo o elemento particular, como se especifica en este documento, están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la divulgación, ya sean de origen natural o se produzcan sintéticamente, ya sea con su abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Isótopos a modo de ejemplo que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radiactivo es ^2H . En particular, se pretende que los compuestos deuterados estén incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación (p. ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles, por ejemplo, en ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tritiados (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Por lo tanto, en una realización particular de la presente divulgación, R^2 se selecciona de hidrógeno o deuterio, en particular, deuterio. Isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET). Las imágenes por PET en el cáncer encuentran utilidad para ayudar a localizar e identificar tumores, estadificar la enfermedad y determinar el tratamiento adecuado. Las células cancerosas humanas sobre-expresan muchos receptores o proteínas que son posibles dianas moleculares específicas de la enfermedad. Los marcadores radioactivos que se unen con alta afinidad y especificidad a dichos receptores o proteínas en las células tumorales tienen un gran potencial para el diagnóstico por imágenes y la terapia dirigida con radionucleidos (Charron, Carlie L. et al. Tetrahedron Lett. 2016, 57(37), 4119-4127). Además, los radiomarcadores de PET específicos del objetivo se pueden usar como biomarcadores para examinar y evaluar la patología, por ejemplo, midiendo la expresión del objetivo y la respuesta al tratamiento (Austin R. et al. Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula (I) como se define en este documento, y a los tautómeros y a las formas estereoisoméricas de los mismos, donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2F , CHF_2 y CF_3 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH_3 ;

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; y alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, fenilo, - $\text{OR}^{1\text{Y}}$ y - $\text{NR}^{2\text{Y}}\text{R}^{2\text{YY}}$; en donde

$\text{R}^{1\text{Y}}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{Y}}\text{R}^{2\text{Y}}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en - $\text{OR}^{3\text{Y}}$ y - $\text{NR}^{1\text{Y}}\text{R}^{2\text{Y}}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

$\text{R}^{2\text{Y}}$ y $\text{R}^{2\text{YY}}$ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{Y}}\text{R}^{2\text{Y}}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en - $\text{OR}^{3\text{Y}}$ y - $\text{NR}^{1\text{Y}}\text{R}^{2\text{Y}}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

Y^2 e Y^3 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; OH; NH_2 ; - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{Y}}\text{R}^{2\text{Y}}$; alquilo C_{1-6} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, - $\text{OR}^{3\text{Y}}$ y - $\text{NR}^{4\text{Y}}\text{R}^{4\text{YY}}$; con la condición de que cuando Y^2 e Y^3 sean ambos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, y uno de Y^2 o Y^3 sea OH o NH_2 , entonces el otro Y^3 o Y^2 es H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y -CN, o alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en - $\text{OR}^{3\text{Y}}$ y - $\text{NR}^{4\text{Y}}\text{R}^{4\text{YY}}$; en donde

$\text{R}^{3\text{Y}}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4\text{Y}}\text{R}^{5\text{Y}}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en - $\text{OR}^{6\text{Y}}$ y - $\text{NR}^{4\text{Y}}\text{R}^{5\text{Y}}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

$\text{R}^{4\text{Y}}$ y $\text{R}^{4\text{YY}}$ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{Y}}\text{R}^{2\text{Y}}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en - $\text{OR}^{6\text{Y}}$ y - $\text{NR}^{4\text{Y}}\text{R}^{5\text{Y}}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{1y} , R^{2y} , R^{3y} , R^{4y} , R^{5y} y R^{6y} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

5 --L- R^3 se selecciona de (a), (b), (c), (d) o (e):

(a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo; con la condición de que cuando R^{1A} sea hidrógeno, entonces Y^1 no es hidrógeno; o

(b) L se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^B)-$, $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-$ y $-(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-$; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbocíclico saturado de 7 a 10 miembros; en donde

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1b}$ y $-NR^{2b}R^{2bb}$; en donde R^{1b} , R^{2b} y R^{2bb} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} y ciclopropilo;

R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; $-C(=O)NR^{3B}R^{3BB}$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo, Het¹ y $-CN$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{4B}$ y $-NR^{5B}R^{5BB}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y R^{1BB} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o R^{1B} y R^{1BB} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{2B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; $-OR^{6B}$; $-NR^{7B}R^{7BB}$; $-C(=O)NR^{8B}R^{8BB}$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^{4B}$ y $-NR^{5B}R^{5BB}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{3B} , R^{3BB} , R^{4B} , R^{5B} , R^{5BB} , R^{6B} , R^{7B} , R^{7BB} , R^{8B} y R^{8BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$ y $-C(=O)NR^{9B}R^{9BB}$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{10B}$ y $-NR^{11B}R^{11BB}$; en donde R^{9B} , R^{9BB} , R^{10B} , R^{11B} y R^{11BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

(c) --L- R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^C)-CHR^{1C}-CO_2R^{2C}$; $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$; $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; en donde

R^C se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1c}$ y $-NR^{2c}R^{2cc}$;

R^{1C} y R^{3C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno; $-C(=O)NR^{3c}R^{3cc}$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo, Het¹ y $-CN$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{4c}$ y $-NR^{5c}R^{5cc}$; y

heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{4C} y R^{6C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $NR^{6c}R^{6cc}$, Ar y Het¹;

R^{2C} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con Ar o Het¹; Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbocíclico saturado, de 7 a 10 miembros;

R^{5C} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-NR^{2c}R^{2cc}$, Ar o Het¹; Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbocíclico saturado, de 7 a 10 miembros; en donde

R^{1c} , R^{2c} , R^{2cc} , R^{3c} , R^{3cc} , R^{4c} , R^{5c} y R^{5cc} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^{6c} y R^{6cc} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-NH$ alquilo C_{1-4} y ciclopropilo; y

R^{4CC} y R^{6CC} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con Ar o Het¹; Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbocíclico saturado, de 7 a 10 miembros; o R^{4C} y R^{4CC} , o R^{6C} y R^{6CC} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un Het² enlazado a N; o

(d) L se selecciona de $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-$ y $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}-$; en donde

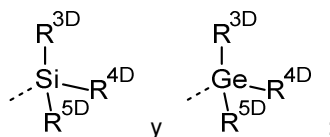
R^D se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de $-OR^{1d}$ y

$-NR^{2d}R^{2dd}$; en donde

R^{1d} , R^{2d} y R^{2dd} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

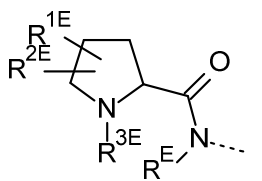
R^{1D} , R^{1DD} , R^{2D} y R^{2DD} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en



en donde R^{3D} , R^{4D} y R^{5D} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-6} , o un sustituyente $-NH_2$; o

(e) $-L-R^3$ es



en donde

R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{1E} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo C_{1-4} ; y

R^{2E} se selecciona del grupo que consiste en fluoro, $-O$ alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro; o R^{1E} y R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, enlazado a C que contiene un átomo de oxígeno; y

R^{3E} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o un sustituyente $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{4E}$ y $-NR^{5E}R^{5EE}$; en donde

R^{4E} , R^{5E} y R^{5EE} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$ y $-C(=O)NR^{6E}R^{6EE}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{7E}$ y

$-NR^{8E}R^{8EE}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{6E} , R^{6EE} , R^{7E} , R^{8E} y R^{8EE} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

y donde

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$, $-C(=O)NR^5R^5$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ y $-C(=O)NR^8R^8$;

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 4- o 5-tiazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ y $-C(=O)NR^8R^8$; y

Het² es un heterociclilo no aromático, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ y $-C(=O)NR^8R^8$;

en donde

R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 , R^7 , R^8 y R^8 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y $-C(=O)NR^9R^9$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{10}$ y $-NR^{11}R^{11}$; en donde

R^9 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

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

La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en este documento, y a los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es CF_3 ;

R^2 es hidrógeno;

Y^1 es hidrógeno;

Y^2 e Y^3 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

--L- R^3 se selecciona de (a), (b), (c) o (e):

(a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o

(b) L se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^B)-$ y $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-$; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; y Het²; en donde

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un fenilo; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1b}$ y $-NR^{2b}R^{2bb}$; en donde

R^{1b} , R^{2b} y R^{2bb} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^{1BB} es hidrógeno; o

(c) --L- R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; y $-N(R^C)-COR^{5C}$; en donde

R^C es hidrógeno;

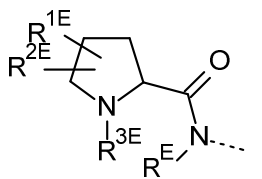
R^{3C} es alquilo C_{1-4} ;

R^{4C} es hidrógeno;

R^{5C} es Het²; y

R^{4CC} es alquilo C_{1-4} ; o

(e) --L- R^3 es.



en donde

5 R^E es hidrógeno;
 R^{1E} y R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un
cicloalquilo C_{3-5} ; y
 R^{3E} es hidrógeno;

y donde

10 Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno
independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-OR^4$, $-C(=O)NR^5R^5$, y alquilo C_{1-4}
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^6$ y $-NR^7R^7$;
15 Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-
pirimidinilo, piridazinilo y pirazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con
uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo C_{1-4}
opcionalmente sustituido con un sustituyente $-OR^6$; y
Het² es un heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
20 sustituyentes alquilo C_{1-4} ;
en donde
 R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en
hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

25 La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en este documento,
y a los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

30 R^1 es CF_3 ;
 R^2 es hidrógeno;
 Y^1 es hidrógeno;
 Y^2 e Y^3 son hidrógeno;
 $-L-R^3$ se selecciona de (a) o (b):

35 (a) $-L-R^3$ es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} es alquilo C_{1-6} ; o
(b) L es $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}$;

40 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; y Het²; en donde
 R^B es hidrógeno;
 R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1BB} es hidrógeno;
y donde
Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-4} ;
Het¹ es pirazolilo; y
45 Het² es un heterociclilo no aromático; en particular 3-azetidinilo;
y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

50 R^1 es CF_3 ;
 R^2 es hidrógeno;
 Y^1 es hidrógeno;
 Y^2 e Y^3 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo
55 C_{1-6} .

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

60 $-L-R^3$ se selecciona de (a), (b), (c), (d) o (e).

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde --L-R³ es (a).

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde --L-R³ es (b).

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde --L-R³ es (c).

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde --L-R³ es (d).

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde --L-R³ es (e).

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

--L-R³ se selecciona de (a), (b), (c), (d) o (e); en donde (a), (c), (d) y (e) se definen de acuerdo con cualquiera de las otras realizaciones; y en donde (b) se define como

(b) L se selecciona del grupo que consiste en -N(R^B)-, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}- y -(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-; y R³ se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbocíclico saturado de 7 a 10 miembros; en donde

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y -CN; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{1b} y -NR^{2b}R^{2bb}; en donde R^{1b}, R^{2b} y R^{2bb} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo;

R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; -C(=O)NR^{3B}R^{3BB}; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo, Het¹ y fluoro, -CN; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{4B} y -NR^{5B}R^{5BB}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y R^{1BB} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o R^{1B} y R^{1BB}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{2B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; -OR^{6B}; -NR^{7B}R^{7BB}; -C(=O)NR^{8B}R^{8BB}; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, -OR^{4B} y -NR^{5B}R^{5BB}; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{3B}, R^{3BB}, R^{4B}, R^{5B}, R^{5BB}, R^{6B}, R^{7B}, R^{7BB}, R^{8B} y R^{8BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y -C(=O)NR^{9B}R^{9BB}; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{10B} y -NR^{11B}R^{11BB}; en donde

R^{9B}, R^{9BB}, R^{10B}, R^{11B} y R^{11BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

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

--L-R³ se selecciona de (a), (b), (c), (d) o (e); y con la condición de que L en la opción (b) no sea -O- u -O-CR^{1B}R^{1BB}-.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplica una o más de las siguientes restricciones;

- (i) R^1 es CF_3 ;
 (ii) R^2 es hidrógeno;
 (iii) Y^1 es hidrógeno;
 (iv) Y^2 e Y^3 son hidrógeno;
 (v) $--L-R^3$ se selecciona de (a) o (b):

- (a) $--L-R^3$ es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} es alquilo C_{1-6} ; o
 (b) L es $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB-}$;

y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar ; Het^1 ; y Het^2 ;

- (vi) R^B es hidrógeno;
 (vii) R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y
 (viii) R^{1BB} es hidrógeno;
 (ix) Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-4} ;
 (x) Het^1 es pirazolilo;
 (xi) Het^2 es un heterociclilo no aromático; en particular, 3-azetidínilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- (i) R^1 es CF_3 ;
 (ii) R^2 es hidrógeno;
 (iii) Y^1 , Y^2 e Y^3 son hidrógeno;
 (iv) $--L-R^3$ se selecciona de (a), (b), (c) o (e):

(a) $--L-R^3$ es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo; o

(b) L es $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB-}$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar y Het^1 ; en donde

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un fenilo o un sustituyente $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1b}$ y $-NR^{2b}R^{2bb}$; en donde R^{1b} , R^{2b} y R^{2bb} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente Het^1 ; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente $-OH$; y R^{1BB} es hidrógeno; o R^{1B} y R^{1BB} , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de oxetanilo; o

(c) $--L-R^3$ se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$; y $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; en donde

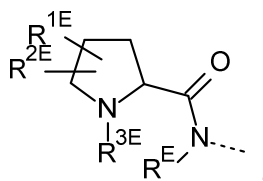
R^C se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente fenilo;

R^{3C} , R^{4C} y R^{6C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{5C} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-NR^{2c}R^{2cc}$; en donde R^{2c} y R^{2cc} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^{4CC} y R^{6CC} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o

(e) $--L-R^3$ es



en donde

R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^{1E} y R^{2E} son cada uno un sustituyente alquilo C_{1-4} independientemente seleccionado; o R^{1E} y R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} ; y

R^{3E} es hidrógeno;

(v) --L- R^3 se selecciona de (a), (b), (c) o (e):

(a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo; o

(b) L es $-NH-CR^{1B}R^{1BB}$ - y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar y Het¹; en donde R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente Het¹; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente $-OH$; y R^{1BB} es hidrógeno; o R^{1B} y R^{1BB} , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de oxetanilo; o

(c) --L- R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$; y $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; en donde

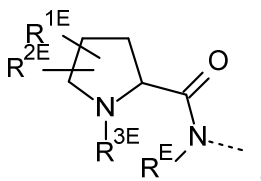
R^C se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente fenilo;

R^{3C} , R^{4C} y R^{6C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{5C} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-NR^{2c}R^{2cc}$; en donde R^{2c} y R^{2cc} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^{4CC} y R^{6CC} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o

(e) --L- R^3 es



en donde

R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^{1E} y R^{2E} son cada uno un sustituyente alquilo C_{1-4} independientemente seleccionado; o R^{1E} y R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} ; y

R^{3E} es hidrógeno;

(vi) --L- R^3 se selecciona de (a), (b), (c) o (e):

(a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo; o

(b) L es $-NH-CR^{1B}R^{1BB}$ - y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar y Het¹; en donde R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente Het¹; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente $-OH$; y R^{1BB} es hidrógeno; o

(c) --L- R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$; y $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; en donde

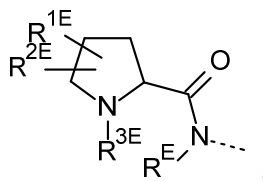
R^C se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente fenilo;

R^{3C} , R^{4C} y R^{6C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{5C} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-NR^{2c}R^{2cc}$; en donde R^{2c} y R^{2cc} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

R^{4CC} y R^{6CC} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o

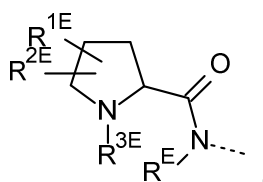
(e) --L- R^3 es



en donde

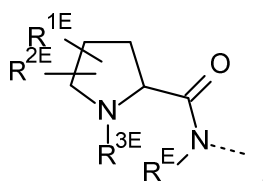
- 5 R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R^{1E} y R^{2E} son cada uno un sustituyente alquilo C_{1-4} independientemente seleccionado;
 o R^{1E} y
 R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} ; y
 R^{3E} es hidrógeno;

- 10 (vii) --L- R^3 se selecciona de (a), (b) o (e):
- (a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ,
 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un
 15 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se
 seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y
 ciclopropilo; o
- (b) L es $-NH-CR^{1B}R^{1BB}$ - y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar y Het¹; en donde
 20 R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un
 sustituyente Het¹; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente $-OH$; y R^{1BB} es hidrógeno; o
- (e) --L- R^3 es



en donde

- 30 R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R^{1E} y R^{2E} son cada uno un sustituyente alquilo C_{1-4} independientemente seleccionado; o R^{1E} y R^{2E}
 están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} ; y
 R^{3E} es hidrógeno;
- (vii) --L- R^3 se selecciona de (a), (b) o (e):
- 35 (a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ,
 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un
 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se
 40 seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y
 ciclopropilo; o
- (b) L es $-NH-CH_2-$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar y Het¹; o
- (e) --L- R^3 es



en donde

R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R^{1E} y R^{2E} son cada uno un sustituyente alquilo C_{1-4} independientemente seleccionado; o R^{1E} y R^{2E}
 están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} ; y
 R^{3E} es hidrógeno;

(viii) Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno
 independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-C(=O)NR^5R^5$ y alquilo C_{1-4} ; en
 donde R^5 y R^5 , cada uno independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno
 y alquilo C_{1-4} ;

(ix) Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno
 independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

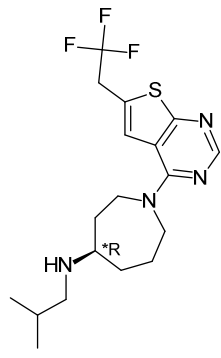
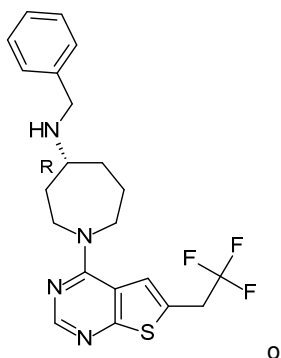
(x) Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-
 pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo; cada uno de los cuales puede
 estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente
 seleccionado del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

(xi) Het¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C_{1-4} ;

(xii) Het² es un heterociclilo no aromático, seleccionado de azetidino, pirrolidino y piperidino, cada
 uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C_{1-4} ;

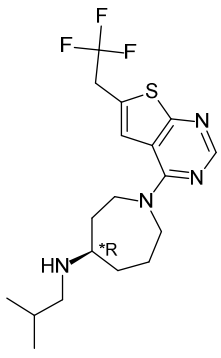
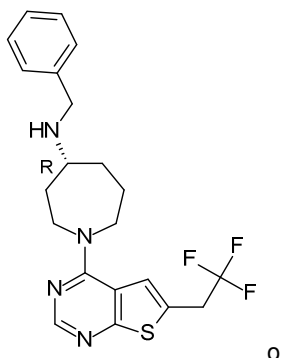
Se considera que todas las posibles combinaciones de las realizaciones arriba indicadas quedan abarcadas dentro
 del alcance de la invención.

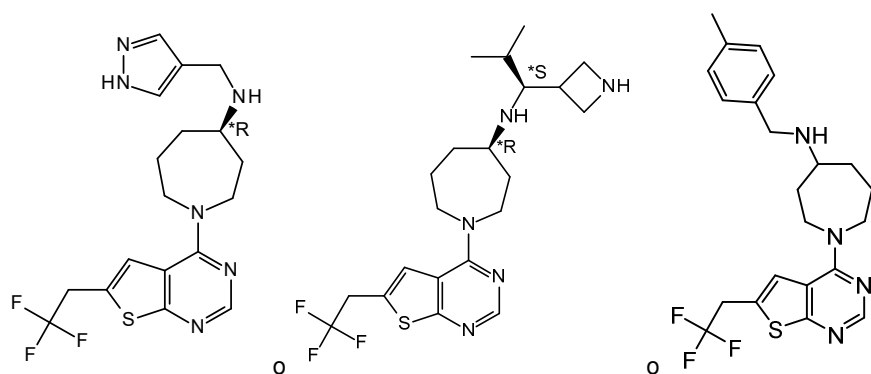
Compuestos particulares de Fórmula (I) son:



incluyendo las formas estereoisoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular las
 sales clorhidrato de los mismos y los solvatos de los mismos.

Compuestos particulares de Fórmula (I) son:





incluyendo las formas estereoisoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular las sales clorhidrato de los mismos y los solvatos de los mismos.

MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

En esta sección, como en todas las demás secciones, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de los mismos, tal como se define en este documento.

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe a continuación y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente o que se preparan mediante procedimientos sintéticos estándares comúnmente utilizados por los expertos en la técnica. Se entiende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se entiende que limiten la invención de modo alguno.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención también se pueden preparar mediante protocolos de reacción análogos, como se describe en los esquemas de reacción a continuación, combinados con procesos sintéticos convencionales, usados habitualmente por los expertos en la materia de la química orgánica.

El experto apreciará que en las reacciones descritas en los esquemas, aunque esto no siempre se muestra explícitamente, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo) cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Por ejemplo, en el Esquema 5, el resto NH en el anillo de azepanilo puede estar protegido con un grupo protector de *tert*-butoxicarbonilo. En general, grupos protectores convencionales se pueden utilizar de acuerdo con la práctica estándar. Los grupos protectores se podrán eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Esto se ilustra en los ejemplos específicos.

La persona experta en la materia se dará cuenta de que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de gas N_2 .

Será evidente para la persona experta que puede ser necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento de la reacción (se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el producto o los productos de una reacción química tal como, por ejemplo, inactivación, cromatografía en columna, extracción).

La persona experta apreciará que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones se puede usar calentamiento por microondas en lugar del calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

La persona experta apreciará que otra secuencia de las reacciones químicas mostradas en los esquemas a continuación también puede producir el compuesto deseado de Fórmula (I).

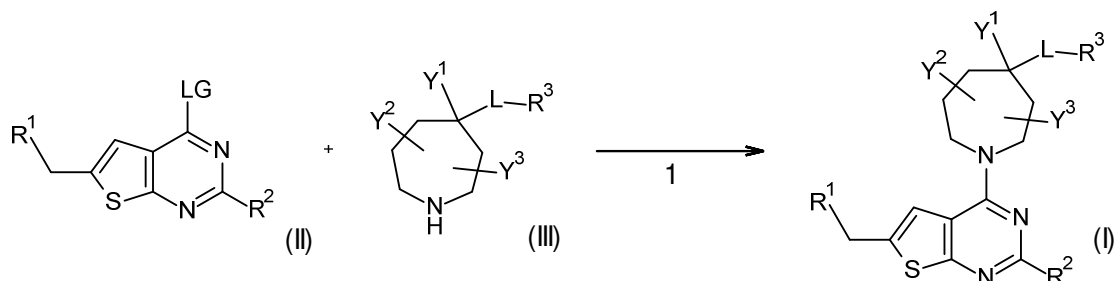
La persona experta apreciará que los compuestos intermedios y compuestos finales mostrados en los Esquemas que figuran a continuación puede funcionalizarse adicionalmente de acuerdo con métodos bien conocidos para la persona experta en la técnica. Los compuestos intermedios y compuestos descritos en este documento pueden aislarse en forma libre o como una sal.

ESQUEMA 1

En general, el compuesto de Fórmula (I), en donde todas las variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, puede prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1. En el Esquema 1, LG es

un grupo lábil, tal como, por ejemplo, halo. Todas las demás variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

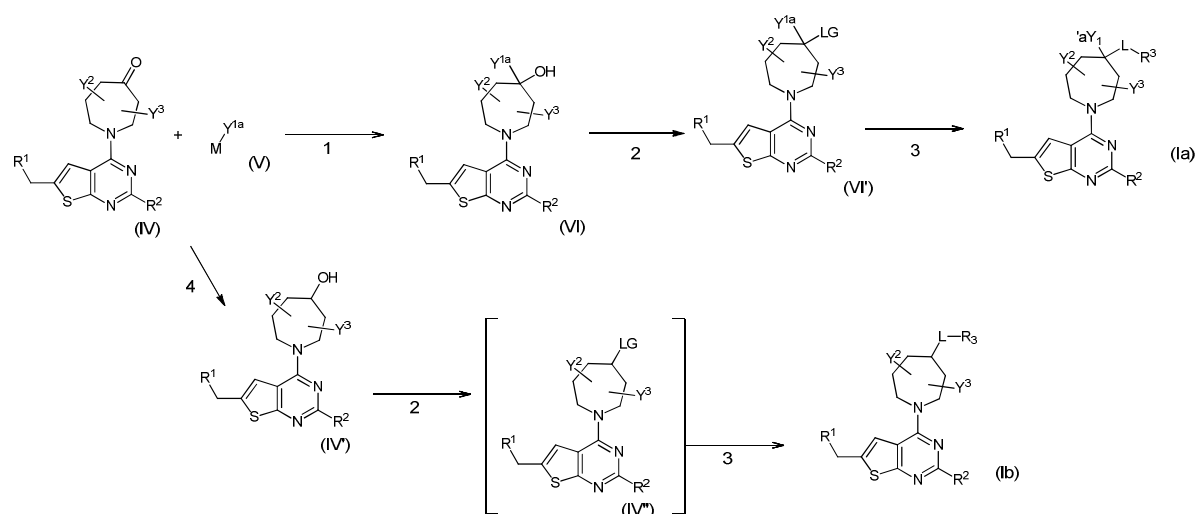


1: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

ESQUEMA 2

Alternativamente, compuestos de Fórmula (I), en donde todas las variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2. En el Esquema 2, Y¹ es hidrógeno en compuestos de Fórmula (IV'), (IV'') y (Ib) y Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹ definido en el alcance de la invención, excepto el hidrógeno en compuestos de Fórmula (VI), (VI') y (Ia), y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la invención.

En el esquema 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: mediante la adición de un reactivo de Grignard sobre la cetona a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a -78 °C, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF);

2: transformando el resto hidroxilo en un grupo lábil, tal como, por ejemplo, un mesilato, o utilizando la reacción de Mitsunobu, por métodos conocidos por la persona experta;

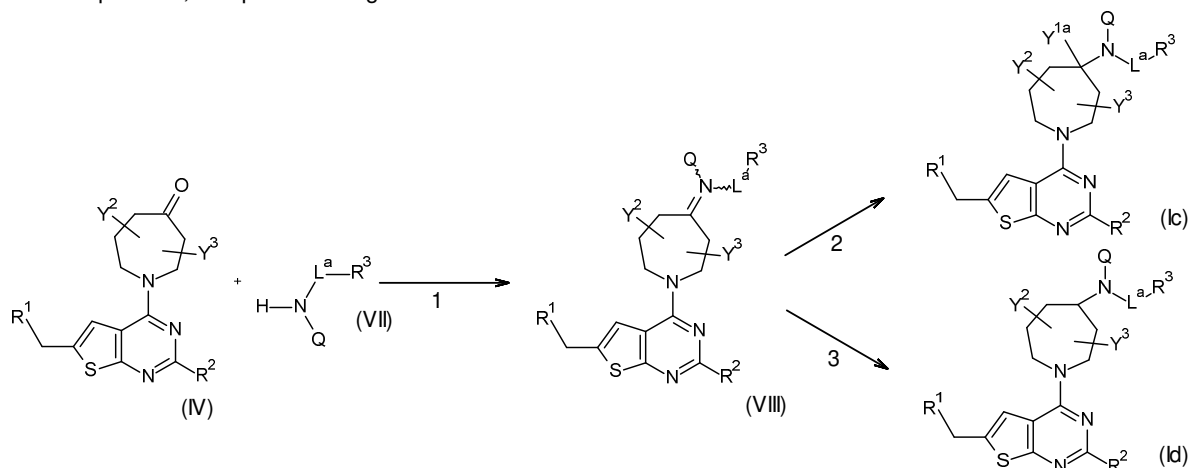
3: en condiciones de reacción apropiadas, tales como, por ejemplo, condiciones de sustitución nucleofílica, mediante la interconversión de grupos funcionales apropiados con reactivos que están disponibles comercialmente o que pueden prepararse mediante métodos conocidos por la persona experta, proporcionando un compuesto de Fórmula (I), en donde Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹, excepto para hidrógeno;

4: en condiciones de reducción apropiadas, tales como, por ejemplo, utilizando NaBH₄ en un disolvente adecuado, tal como alcohol, a una temperatura adecuada.

ESQUEMA 3

Alternativamente, compuestos de Fórmula (I), en donde todas las variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3. En el Esquema 3, Y¹ es hidrógeno en el compuesto de Fórmula (Id), e Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹ definido en el alcance de la invención, excepto por el hidrógeno en el compuesto de Fórmula (Ic), -L-R³ es -N(R^B)-R³, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-R³ o -N(R^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-R³ tal como se define en (b), o -L-R³ es como se define en (c) o (d), al que se alude en este documento como -NQ-L^a-R³, y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la invención. Resultará claro que Q representa R^B, R^C o R^D, respectivamente, y L^a es el resto de la definición de L, sin incluir -NQ-.

En el Esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 80 °C, en un disolvente adecuado, tal como etanol;

2: en condiciones de reacción apropiadas mediante la interconversión de grupos funcionales apropiados con reactivos de organolitio (Y^{1a}-Li) o de Grignard (Y^{1a}-Mg-halo) apropiados que están disponibles comercialmente o que pueden prepararse mediante métodos conocidos por la persona experta, proporcionando un compuesto de Fórmula (I), en donde Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹, excepto para hidrógeno;

3: a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH(OAc)₃, en un disolvente adecuado tal como etanol; proporcionando un compuesto de Fórmula (I) en donde Y¹ es hidrógeno.

ESQUEMA 3B

Alternativamente, compuestos de Fórmula (I), en donde

L^b es alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con R^{2B};

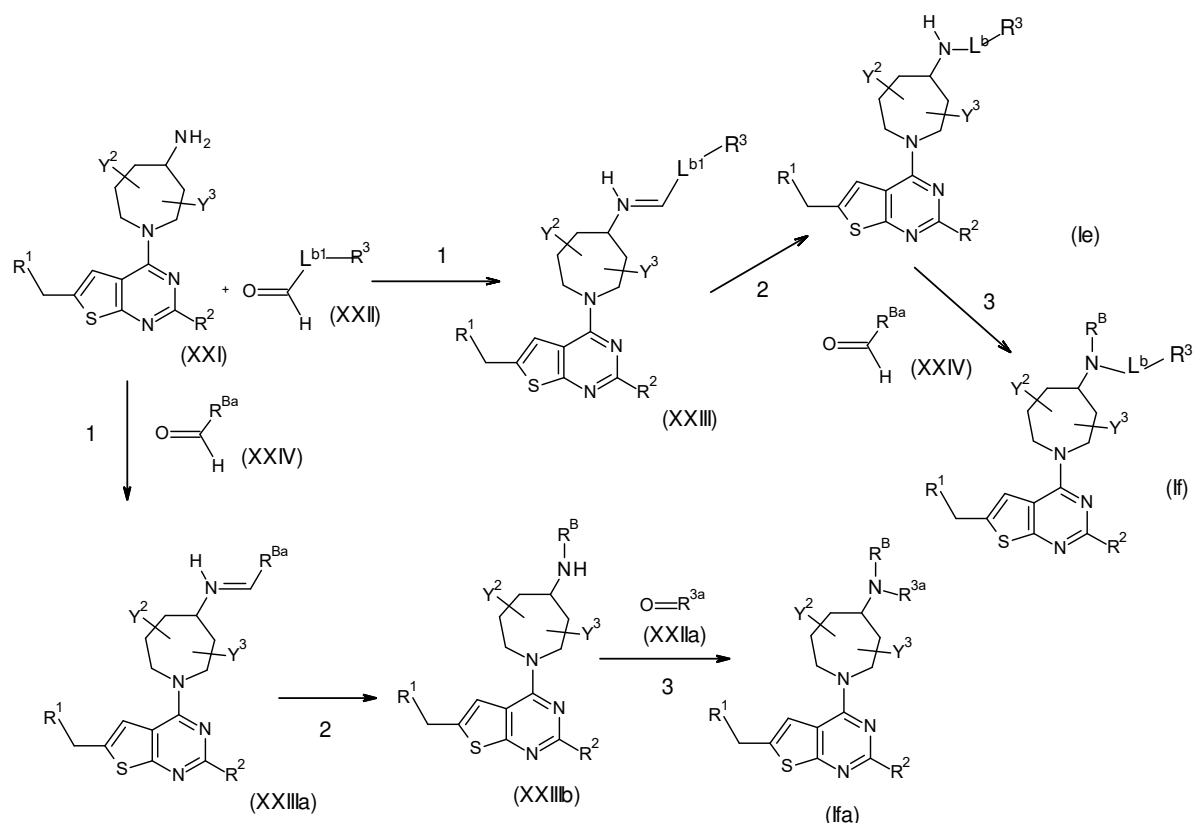
L^{b1} es alquilo C₀₋₁ opcionalmente sustituido con R^{2B};

R^{3a} se selecciona de Het² o un sistema espirocíclico saturado de 7 a 10 miembros;

R^{Ba} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₀₋₃ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y -CN; y alquilo C₁₋₃ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{1b} y -NR^{2b}R^{2bb};

se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3B.

Todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención. La persona experta entenderá que, en caso de que R^B sea hidrógeno, se pueden omitir algunas reacciones del Esquema 3B.



1: a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, en un disolvente adecuado, tal como etanol, THF, dicloroetano (DCE), con o sin ácido acético (AcOH).

2 y 3: a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en un disolvente adecuado tal como etanol; THF; DCE con o sin ácido acético (AcOH), proporcionando un compuesto de Fórmula (I), en donde Y^1 es hidrógeno.

Alguien experto en la técnica se dará cuenta de que, en la preparación de compuestos, el orden de las etapas 1 y 2 se puede invertir con la etapa 3 y que, por ejemplo para la preparación de compuestos (If), se puede utilizar reactivo ((XXIV)) antes del reactivo (XXII).

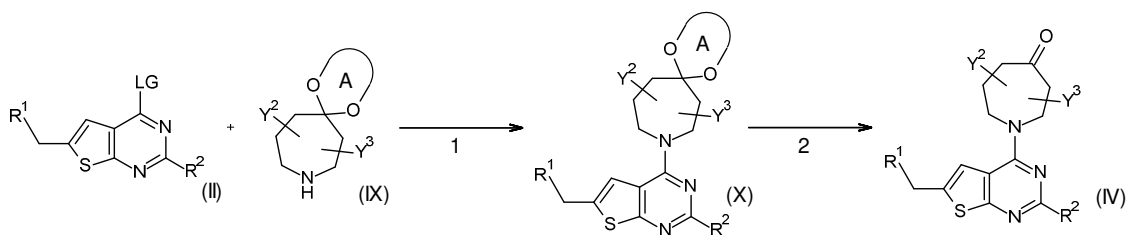
ESQUEMA 4

Compuestos intermedios de Fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4, en donde



representa un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, un grupo protector de acetal y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a 80 °C, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, isopropanol.

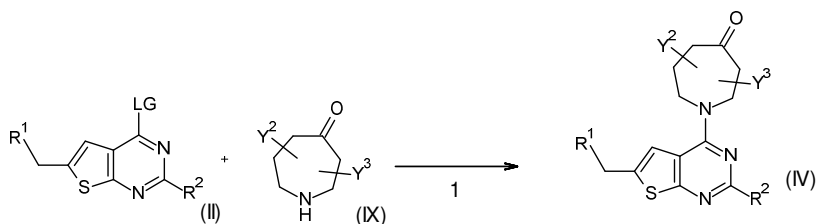
2: en condiciones de reacción adecuadas para escindir el grupo protector, tal como, por ejemplo, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico a reflujo.

Alternativamente, los compuestos intermedios de Fórmula (IX), que están protegidos o no protegidos, pueden estar disponibles comercialmente.

ESQUEMA 4B

Alternativamente, pueden prepararse otros compuestos intermedios de Fórmula (IV) de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4B.

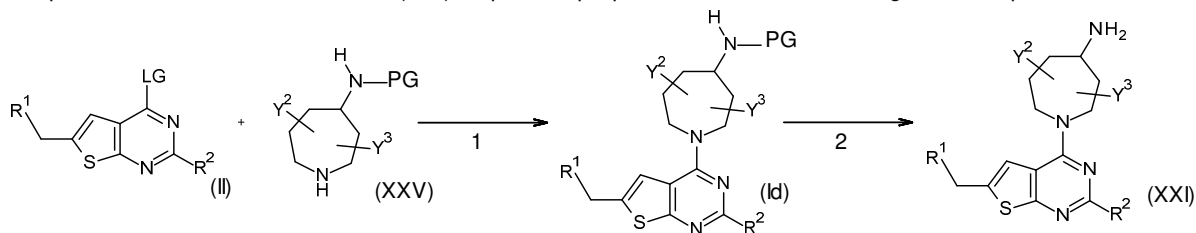
En el Esquema 4B, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a 80 °C, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, isopropanol.

ESQUEMA 4C

Compuestos intermedios de Fórmula (XXI) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4b:



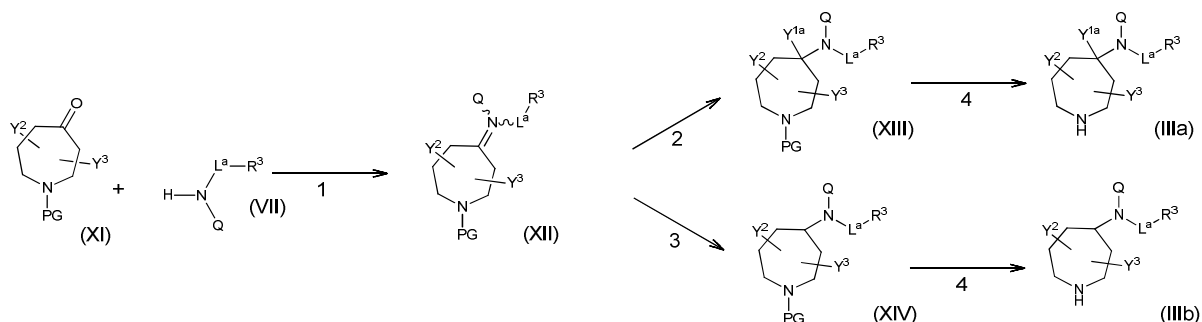
1: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a 80 °C, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, isopropanol. PG (grupo protegido) adecuado para el compuesto (XXV), tal como, por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo.

2: en condiciones de reacción adecuadas para escindir el grupo protector, tal como, por ejemplo, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético a temperatura ambiente.

ESQUEMA 5

Compuestos intermedios de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5, en donde Y¹ es hidrógeno en el compuesto de Fórmula (IIIb), e Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹ definido en el alcance de la invención, excepto por el hidrógeno en el compuesto de Fórmula (IIIa), -L-R³ es -N(R^B)-R³, -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-R³ o -N(R^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-R³ tal como se define en (b), o -L-R³ es como se define en (c) o (d), al que se alude en este documento como -NQ-L^a-R³ o -NH-L^a-R³, y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la invención.

En el esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada, por ejemplo, 80 °C, en un disolvente adecuado, tal como etanol;

2: en condiciones de reacción apropiadas mediante la interconversión de grupos funcionales apropiados con reactivos de organolitio (Y^{1a}-Li) o de Grignard (Y^{1a}-Mg-halo) apropiados que están disponibles comercialmente o que pueden prepararse mediante métodos conocidos por la persona experta, proporcionando un compuesto de Fórmula (XIII), en donde Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹, excepto para hidrógeno;

3: a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH(OAc)₃, en un disolvente adecuado tal como etanol; proporcionando un compuesto de Fórmula (XIV) en donde Y¹ es hidrógeno.

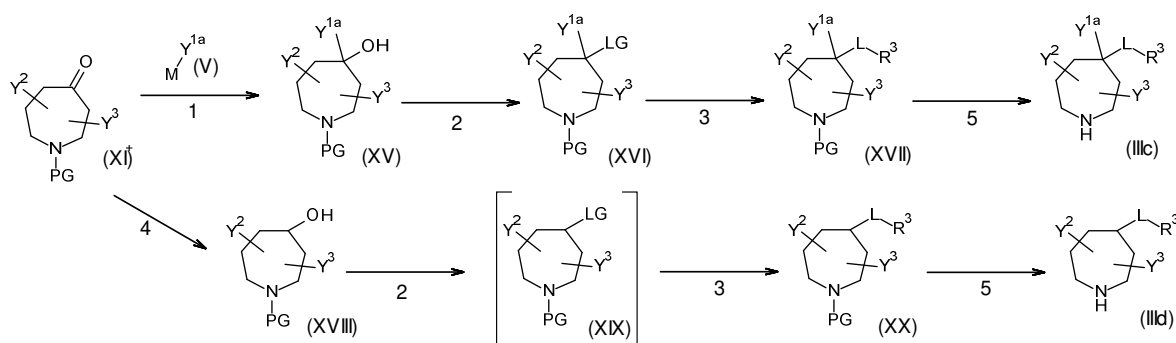
4: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, de 0 °C a temperatura ambiente, en presencia de condiciones de escisión adecuadas, tales como, por ejemplo, un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo cuando PG es terc.-butiloxicarbonilo.

Alternativamente, los compuestos intermedios de Fórmula (III) pueden estar disponibles comercialmente.

ESQUEMA 5B

Alternativamente, pueden prepararse otros compuestos intermedios de Fórmula (III), referido en la presente como (IIIc) y (IIId) de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5b. En el Esquema 5b, Y¹ es hidrógeno en compuestos de Fórmula (IIIc), (XIX) y (XX) e Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹ definido en el alcance de la invención, excepto el hidrógeno en compuestos de Fórmula (IIIc), (XV), (XVI) y (XVII), y todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la invención.

En el Esquema 5b, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: mediante la adición de un reactivo de Grignard sobre la cetona a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a -78 °C, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF;

2: transformando el resto hidroxilo en un grupo lábil, tal como, por ejemplo, un mesilato, o utilizando la reacción de Mitsunobu, por métodos conocidos por la persona experta;

3: en condiciones de reacción apropiadas, tales como, por ejemplo, condiciones de sustitución nucleofílica, mediante la interconversión de grupos funcionales apropiados con reactivos que están disponibles comercialmente o que pueden prepararse mediante métodos conocidos por la persona experta, proporcionando un compuesto de Fórmula (XVII), en donde Y^{1a} tiene el mismo significado que Y¹, excepto para hidrógeno, o un compuesto de Fórmula (XX);

4: en condiciones de reducción apropiadas, tales como, por ejemplo, utilizando NaBH₄ en un disolvente adecuado, tal como alcohol, a una temperatura adecuada.

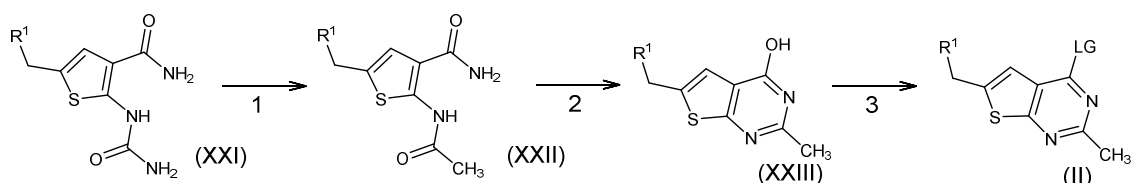
5: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, de 0 °C a temperatura ambiente, en presencia de condiciones de escisión adecuadas, tales como, por ejemplo, un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo cuando PG es terc.-butiloxicarbonilo.

Alternativamente, los compuestos intermedios de Fórmulas (IIIc) y (IIId) pueden estar disponibles comercialmente.

ESQUEMA 6

Los compuestos intermedios de Fórmula (II), en donde R² es metilo, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6, en donde LG representa un grupo lábil adecuado, tal como, por ejemplo, halo o metanosulfonylo. Todas las demás variables en el Esquema 6 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a la temperatura de reflujo, en presencia de anhídrido acético y una base adecuada, tal como, por ejemplo, trimetilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno;

2: a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, a la temperatura de reflujo, en presencia de una base adecuada, tal como, hidróxido de potasio, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol;

3: en condiciones de reacción adecuadas para formar un grupo lábil, tal como, por ejemplo, cloro, por ejemplo mediante reacción con tricloruro de fosforilo a una temperatura adecuada, tal como a 110 °C.

Alternativamente, los compuestos intermedios de Fórmula (II) pueden estar disponibles comercialmente.

Se apreciará que, cuando existan grupos funcionales apropiados, los compuestos de diversas fórmulas o cualquiera de los compuestos intermedios utilizados en su preparación se pueden derivar adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos estándares que emplean reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión.

Enfoques de sustitución particulares incluyen alquilación convencional, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y procesos de acoplamiento.

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

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (p. ej., aminas primarias o secundarias) de los compuestos intermedios. La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Grupos protectores de amino adecuados (NH-PG) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoisocarbonilo (Fmoc). La necesidad de una protección de este tipo se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4.^a ed., Wiley, Hoboken, Nueva Jersey, 2007.

FARMACOLOGÍA

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención bloquean la interacción de menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas MLL. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de enfermedades tales como cáncer, síndrome mielodisplásico (MDS) y diabetes.

En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención del cáncer. De acuerdo con una realización, los cánceres que pueden beneficiarse de un tratamiento con los inhibidores de menina/MLL de la invención comprenden leucemias, mieloma o un cáncer de tumor sólido (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de hígado, melanoma y glioblastoma, etc.). En algunas realizaciones, las leucemias incluyen leucemias agudas, leucemias crónicas, leucemias mieloides, leucemias mielógenas, leucemias linfoblásticas, leucemias linfocíticas, leucemias mielógenas agudas (AML), leucemias mielógenas crónicas (CML), leucemias

linfoblásticas agudas (ALL), leucemias linfoblásticas crónicas (CLL), leucemias prolinfocíticas de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular de gran tamaño, leucemia de células pilosas (HCL), leucemias reorganizadas con MLL, leucemias MLL-PTD, leucemias MLL amplificadas, leucemias MLL-positivas, leucemias que exhiben firmas de expresión del gen *HOX/MEIS1*, etc.

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

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

15 La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para uso en el tratamiento, la prevención, mejora, el control o la reducción del riesgo de trastornos asociados con la interacción de menina con proteínas MLL y con proteínas de fusión oncogénicas MLL en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado al bloquear la interacción de menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas MLL.

20 También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de trastornos asociados con la interacción de menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas MLL en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado al bloquear la interacción de menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas MLL.

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

30 La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en tratar o prevenir una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

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

40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

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

Por lo tanto, la divulgación también se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesita.

50 Un experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para que tenga actividad terapéutica y que esta actividad varía, *entre otras cosas*, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto de la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, la cantidad de un compuesto de la presente invención que se va a administrar como agente terapéutico para tratar los trastornos a los que hace referencia este documento se determinará en cada caso por el

55 médico responsable.

Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de la prueba presentados más adelante en este documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de aproximadamente 0.005 mg/kg a 100 mg/kg, en particular de 0.005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0.01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0.01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, mucho más preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Una cantidad diaria terapéutica eficaz particular podría ser de 1 mg/kg de peso corporal, 2 mg/kg de peso corporal, 4 mg/kg de peso corporal u 8 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también mencionada en este documento como el principio activo, que se requiere para conseguir un efecto

terapéutico puede variar en cada caso, por ejemplo, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del destinatario, y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Un tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente antes de la administración.

Tal como se describe a continuación en este documento, formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

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

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para sus receptores.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18.^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Preparados farmacéuticos y su elaboración). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal, como el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones: o portadores sólidos, tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá, habitualmente, agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo para ayudar en la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como un punto o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en este documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluidos comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes en polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los presentes compuestos se pueden utilizar para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación farmacéutica única

que contiene un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de acuerdo con la presente invención y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición farmacéutica oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales independientes.

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

El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo, en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y modo que sea suficiente para garantizar que se logra un efecto conveniente y sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades y pautas posológicas respectivas para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se están administrando, su vía de administración, la afección particular, en particular tumor, que se está tratando y el hospedador particular que se está tratando. El experto en la materia puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y cantidades posológicas usando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en este documento.

El experto en la materia puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes antineoplásicos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes antineoplásicos usados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como saben bien los expertos en la materia. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular para el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

Más adelante en este documento, los términos y expresiones: 'ACN' o 'CAN' significa acetonitrilo, 'DCM' significa diclorometano, 'DCE' significa dicloroetano, 'DIEA' significa N,N-diisopropiletilamina, 'DIAD' significa diazodicarboxilato de diisopropilo, 'h' significa hora(s), 'min' significa minuto(s), 'DMF' significa dimetilformamida, 'DSC' significa calorimetría de barrido diferencial, 'EtOAc' o 'AcOEt' significa acetato de etilo, 'Et₂O' significa dietiléter, 'EtOH' significa etanol, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'HPLC' significa cromatografía líquida de alto rendimiento, 'HBTU' significa hexafluorofosfato de 1-bis(dimetilamino)metilen-benzotriazolío(1-)-3-óxido, 'iPrOH' significa alcohol isopropílico, TFA significa ácido trifluoroacético, NaBH₄ significa borohidruro de sodio, TBAF significa fluoruro de tetrabutylamonio, K₂CO₃ significa carbonato de potasio, MgSO₄ significa sulfato de magnesio, Na₂SO₄ significa sulfato de sodio, Et₃N significa trietilamina, PPh₃ significa trifenilfosfina, NaHCO₃ significa hidrógeno-carbonato de sodio, 'LC/MS' significa Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas, 'MeOH' significa metanol, 'RMN' significa Resonancia Magnética Nuclear, 'ta' significa temperatura ambiente, 'SFC' significa cromatografía de fluidos supercríticos, 'PF' o 'pf' significa punto de fusión, 'OR' significa rotación óptica.

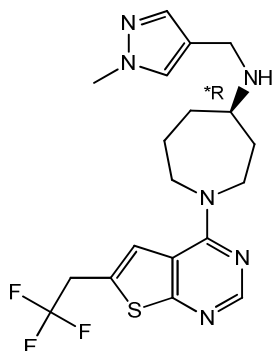
Como entenderá una persona experta en la técnica, los compuestos sintetizados utilizando los protocolos indicados pueden existir como un solvato, p. ej., hidrato, y/o contener disolvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal, pueden ser estequiométricos enteros, es decir mono o disales, o de estequiometría intermedia.

Cuando se indica un estereocentro con 'RS', esto significa que se obtuvo una mezcla racémica en el centro indicado, a menos que se indique lo contrario.

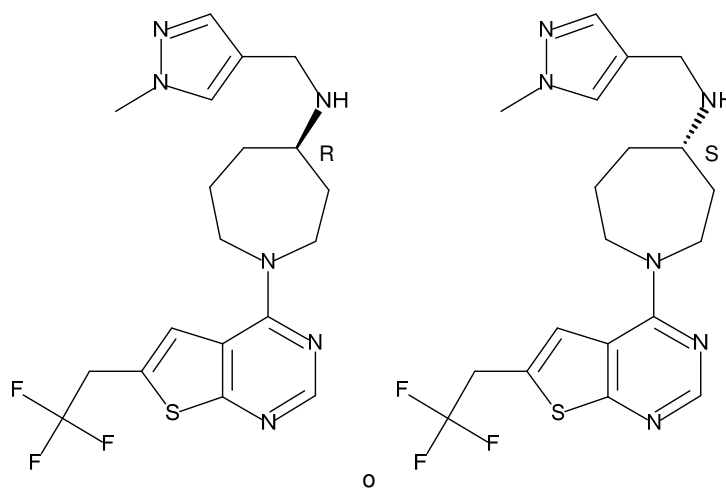
La configuración estereoquímica para los centros en algunos compuestos se puede designar como "R" o "S" cuando se separaron la o las mezclas; para algunos compuestos, la configuración estereoquímica en los centros indicados se

ha designado como *"*R"* (primero eluido de la columna en el caso de que las condiciones de la columna se describan en el protocolo de síntesis y cuando solo esté presente un estereocentro) o *"*S"* (segundo eluido de la columna en el caso de que las condiciones de la columna se describan en el protocolo de síntesis y cuando solo esté presente un estereocentro), cuando la estereoquímica absoluta no esté determinada (incluso si los enlaces se dibujan de forma estereoespecífica) aunque el propio compuesto se haya aislado como un único estereoisómero y sea enantioméricamente puro.

Por ejemplo, resultará claro que el compuesto 11^a



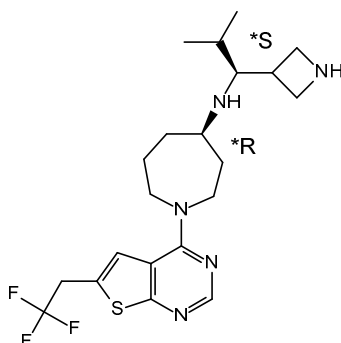
es



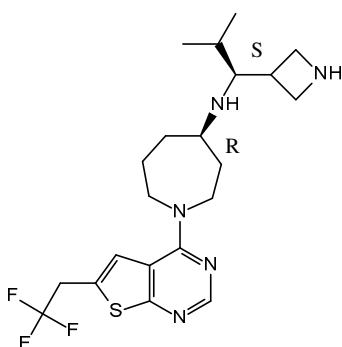
Compuestos que tienen dos estereocentros, de los cuales solo la configuración estereoquímica de un estereocentro está indicada por * (p. ej., * R o * S) (véase, por ejemplo, el compuesto 14A o 14B), siguen una regla similar a la anterior. Esto significa que la estereoconfiguración absoluta del estereocentro indicado por * es indeterminada (incluso si los enlaces son estereoespecíficos) aunque el compuesto es enantioméricamente puro en el centro indicado.

Para compuestos tales como, por ejemplo, 31, 32, 35, 36, 54A, 54B, 54C, 54D, 66A, 66B, 66C, 66D, 68A y 68B, en donde la configuración estereoquímica de dos estereocentros se indica mediante un * (p. ej., * R o * S), la estereoquímica absoluta de los estereocentros es indeterminada (incluso si los enlaces se dibujan de forma estereoespecífica), aunque el propio compuesto se ha aislado como un único estereoisómero y es enantioméricamente puro. En este caso, la configuración del primer estereocentro es independiente de la configuración del segundo estereocentro en el mismo compuesto.

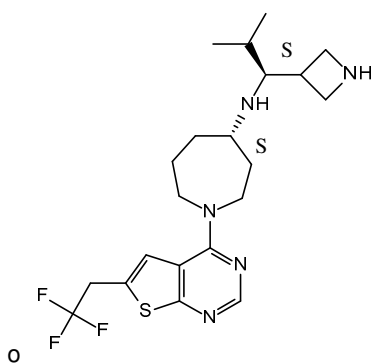
Por ejemplo, para el Compuesto 31



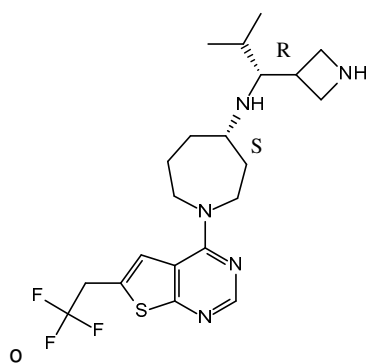
esto significa que el compuesto es



5

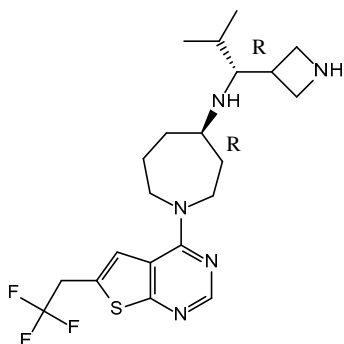


o



o

o



Los párrafos anteriores sobre configuraciones estereoquímicas también se aplican a los compuestos intermedios.

10 La expresión "enantioméricamente puro", como se usa en este documento, significa que el producto contiene al menos un 80 % en peso de un enantiómero y un 20 % en peso o menos del otro enantiómero. Preferentemente, el producto contiene al menos el 90% en peso de un enantiómero y el 10% en peso o menos del otro enantiómero. En la realización más preferida, la expresión "enantioméricamente puro" significa que la composición contiene al menos un 99 % en peso de un enantiómero y un 1 % o menos del otro enantiómero.

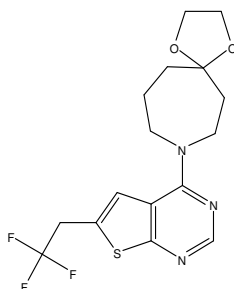
15 Cuando un intermedio o compuesto en la parte experimental a continuación se indica como "sal HCl" o "sal TFA" sin indicación del número de equivalentes de HCl o TFA, esto significa que no se determinó el número de equivalentes de HCl o TFA.

20 Un experto apreciará que, incluso cuando se mencione explícitamente en los protocolos experimentales a continuación, típicamente después de una purificación por cromatografía en columna, las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó.

A. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIOS

25

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 1:



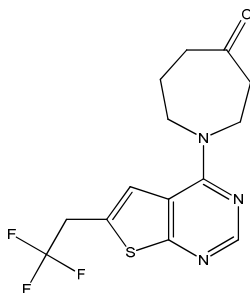
Una mezcla de 1,4-dioxan-8-azaspiro[4.6]undecano (1 g, 6.36 mmol) (CAS [16803-07-9]); 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)thieno[2,3-d]pirimidina (CAS [1628317-85-0]) (1.46 g, 5.78 mmol) preparada tal como se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913; y DIEA (3 mL, 17.35 mmol) en iPrOH (60 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm, 40 g, Fase móvil: 97% de DCM, 3% de MeOH (+10% de NH₄OH)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 2.28 g (rendimiento 106%) de 8-(6-(2,2,2 trifluoroetil)

thieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.6]undecano (I-1) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El compuesto de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

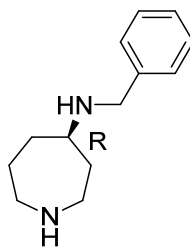
NÚMERO DEL COMPUESTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto intermedio 2		98 %

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 3:



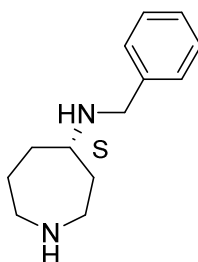
Compuesto intermedio 1 (90 mg, 0.24 mmol) en HCl (1 ml, 6 N) se agitó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución de NaOH (3N) y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 58 mg (rendimiento 73%) de 1-(6-(2,2,2-trifluoroetil)thieno[2,3-d]pirimidin-4-il)azepan-4-ona.

PREPARACIÓN DE COMPUESTO INTERMEDIO 4:

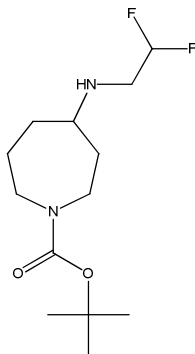


5 Una mezcla de 4-(bencilamino)azepano-1-carboxilato de (R)-terc.-butilo (160 mg, 0.53 mmol) (CAS [1391730-07-6]) y una solución de HCl en dioxano (1.5 mL/4N, 6 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a ta durante 6 h. La mezcla se evaporó a sequedad dando 129 mg del compuesto intermedio 4 que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Preparado de forma similar a partir de 4-(bencilamino)azepano-1-carboxilato de (S)-terc.-butilo (CAS [1391730-08-7]) fue el compuesto intermedio 5:

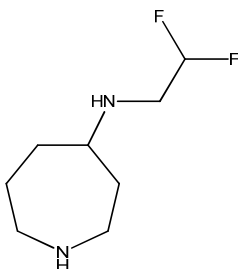


PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 6:



15 Bajo flujo de N₂, se añadió 2,2-difluoroetilamina (0,39 mL, 5.51 mmol) a una solución de 4-oxoazepano-1-carboxilato de terc.-butilo (350 mg, 1.38 mmol), (CAS [188975-88-4]), y ácido acético (0,17 mL, 3.03 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió NaBH(OAc)₃ (643 mg, 3.03 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se decantó y la capa acuosa se extrajo con DCM (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y después se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron para dar 380 mg de compuesto intermedio 6 4-((2,2-difluoroetil)amino)azepan-1-carboxilato de terc.-butilo. El producto bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación alguna.

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 7:

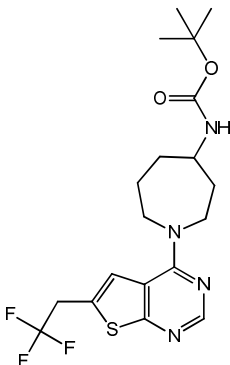


en forma de una sal HCl.

A 5°C, se añadió gota a gota una solución de HCl en dioxano (3.4 mL/4 N, 13.65 mmol) a una solución del compuesto intermedio 5 (380 mg, 1.37 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 5 h. La reacción se evaporó a sequedad, el residuo se recogió con Et₂O y el precipitado blanco se separó por filtración y se secó en vacío para dar 350 mg de compuesto intermedio 7 en forma de una sal HCl.

5

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 8:

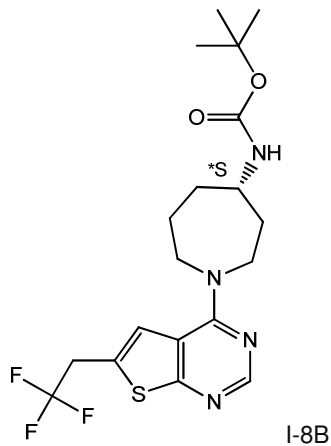
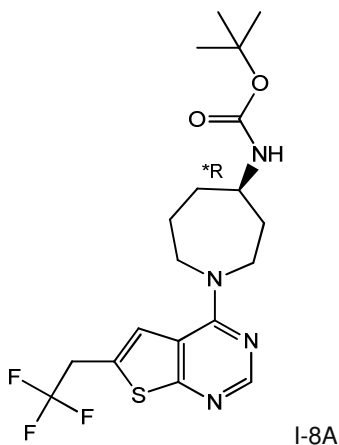


10 Una mezcla de 4-cloro-6- (2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-*d*] pirimidina (CAS [1628317-85-0]) (3 g, 11.87 mmol), N-(azepano-4-il)carbamato de t-butilo (CAS [454451-28-6]) (3.05 g, 14.25 mmol) y DIEA (8.2 mL, 47.5 mmol) en iPrOH (75 mL) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, luego se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 40 g GRACE, Fase móvil: Gradiente de 100% de DCM a 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad proporcionando 4.8 g (rendimiento 94 %) de compuesto intermedio 8.

15

PREPARACIÓN DE COMPUESTO INTERMEDIO 8A Y COMPUESTO INTERMEDIO 8B:

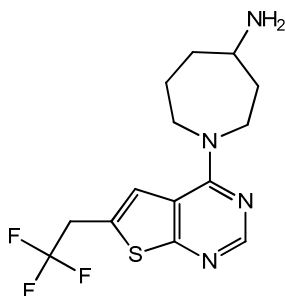
20



Los enantiómeros de la mezcla racémica del compuesto intermedio 8 se separaron utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, Fase móvil: 82 % de CO₂, 18 % de EtOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad proporcionando 1.35 g (rendimiento 26%) del primer enantiómero eluido 8A (compuesto intermedio 8A; I-8A) ([α]_D = +4.78 ° (589 nm, c 0.293 % p/v, DMF, 20 °C)) y 1.47 g (rendimiento 29%) del segundo enantiómero eluido 8B (compuesto intermedio 8B; I-8B) ([α]_D = -4.95 ° (589 nm, c 0.364 % p/v, DMF, 20 °C)).

25

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 9:

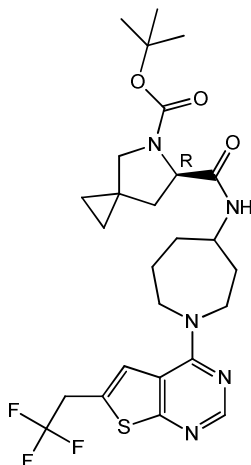


en forma de una sal HCl.

- 5 A 5°C se añadió gota a gota HCl (11.6 mL, 46.46 mmol, una solución 4M en dioxano) a una solución del compuesto intermedio 8 (2 g, 4.65 mmol) en DCM (50 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con Et₂O y se evaporó a sequedad dos veces para dar 1.8 g de compuesto intermedio 9 en forma de una sal HCl, que se utilizó sin ninguna purificación adicional para la siguiente etapa.
- 10 Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto intermedio 9 anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DEL COMPUESTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA
Compuesto intermedio 10 (a partir de compuesto intermedio 8A)	
	en forma de una sal HCl.
Compuesto intermedio 11 (a partir de compuesto intermedio 8B)	
	n forma de una sal HCl

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 12A:

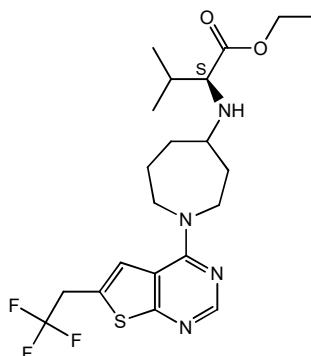


Bajo flujo de N₂, a 10°C, se añadió HBTU (188 mg, 0.5 mmol) a una solución de ácido (R)-5-Bocazaespiro [2.4]heptano-6 carboxílico (CAS [1129634-44-1]) (120 mg, 0.66 mmol) y DIEA (0.43 mL, 2.49 mmol) en DMF (5 mL). La solución se agitó a 10°C durante 30 min. Luego se añadió el compuesto intermedio 9 (200 mg, 0.55 mmol) y la solución se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua enfriada y K₂CO₃ al 10%. El producto se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 24 g, Fase móvil: Gradiente de 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 100 mg (rendimiento 36%) de compuesto intermedio 12A.

El compuesto de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto intermedio 12A anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

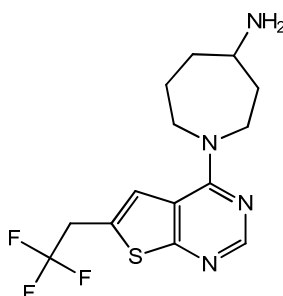
NÚMERO DEL COMPUESTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto intermedio 12B a partir de ácido (S)-5-Bocazaespiro[2.4]heptano-6 carboxílico		54 %

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 13:



- 5 Bajo flujo de N₂, una solución de compuesto intermedio 3 (223 mg, 0.68 mmol), hidrocloreto de éster etílico de L-valina (CAS: [17609-47-1]), (308 mg, 1.70 mmol) y ácido acético (78 µL, 1.35 mmol) en THF (6 mL) se agitó a ta durante 3 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (308 mg; 1.7 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó
- 10 por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 24g MERCK, Fase móvil: 97 % de DCM, 3 % de MeOH (+10 % de NH₄OH)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 176 mg de compuesto intermedio 13 (rendimiento 26%). El producto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 24 g, Fase móvil: 60% HEPTANO, 35% AcOEt, 5% MeOH (+10% NH₄OH)). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y
- 15 se evaporaron a sequedad proporcionando 82 mg de compuesto intermedio 13.

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 14:



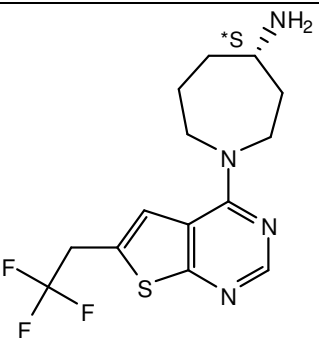
- 20 en forma de una sal TFA.

Se añadió TFA (1.6 ml, 20.9 mmol) a ta a una solución de compuesto intermedio 8 (0.9 g, 2.1 mmol) en DCM (9 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, dando 1.5 g de compuesto

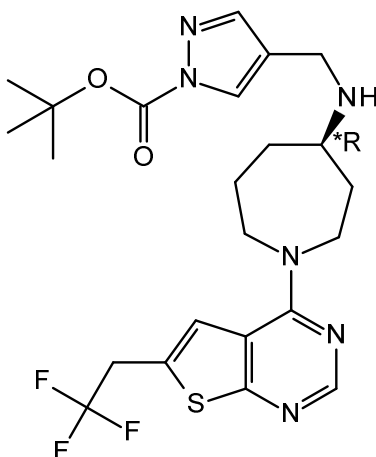
25 intermedio 14 en forma de una sal TFA, que se utilizó sin purificación adicional alguna para la siguiente etapa.

Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto intermedio 14 anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DEL COMPUESTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA
Compuesto intermedio 15 (a partir de compuesto intermedio 8A)	

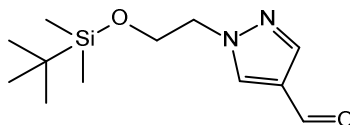
NÚMERO DEL COMPUESTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA
	En forma de una sal TFA
Compuesto intermedio 16 (a partir de compuesto intermedio 8B)	
	En forma de una sal TFA

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 17:



- 5 4-formil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (CAS [821767-61-7]), (122 mg, 0.62 mmol) se añadió a 10 °C, bajo N₂ a una solución de compuesto intermedio 15 (183 mg, 0.55 mmol) en MeOH (7 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h. Luego se añadió NaBH₄ (31 mg, 0.83 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad dando 0.35 g de compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH
- 10 irregular 15-40 µm 40g, Fase móvil: Gradiente de 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH a 0.1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 150 mg (rendimiento 39%) de compuesto intermedio 17.

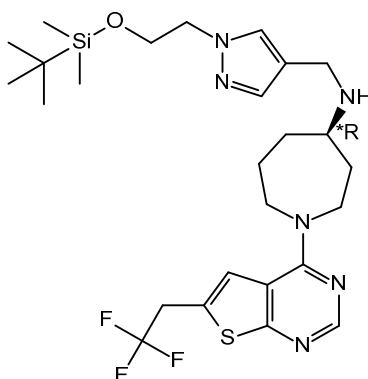
PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 18:



- 5 Una solución de 2-bromoetoxi-terc-butildimetilsilano (CAS [86864-60-0]), (2.44 ml; 11.37 mmol), 1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS [35344-95-7]), (0.91 g; 9.5 mmol) y K_2CO_3 (1.57 g; 11.37 mmol) en ACN (18 mL) se calentaron a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua con hielo y una solución saturada de $NaHCO_3$, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad dando un compuesto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 120 g, Fase móvil: Gradiente de 100% de DCM, 0% de MeOH a 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 1.56 g (rendimiento 65%) de compuesto intermedio 18.

PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 19:

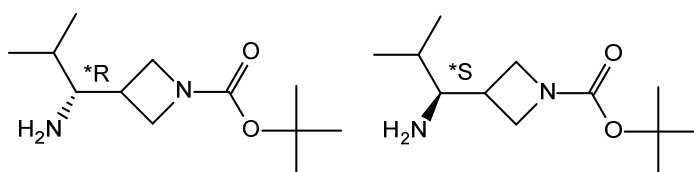
15



El compuesto se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto intermedio 17, a partir de los materiales de partida respectivos compuesto intermedio 15 y compuesto intermedio 18.

20

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS INTERMEDIOS 20A Y 20B:



25

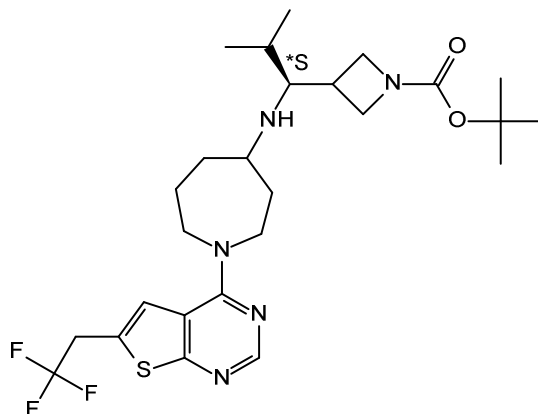
Compuesto intermedio 20A

Compuesto intermedio 20B

- Los enantiómeros de la mezcla racémica de 3- (1-amino-2-metilpropil)azetidina-1-carboxilato de terc.-butilo (CAS [1782590-67-3]), (900 mg, 3.94 mmol) se separaron utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: Celulosa Lux-25 μm 250 * 30 mm, Fase móvil: 85% de CO_2 , 15% de MeOH(0.3% de $iPrNH_2$)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad proporcionando 390 mg (rendimiento 43%) del primer enantiómero eluido 20A y 331 mg (rendimiento 37%) del segundo enantiómero eluido 20B.

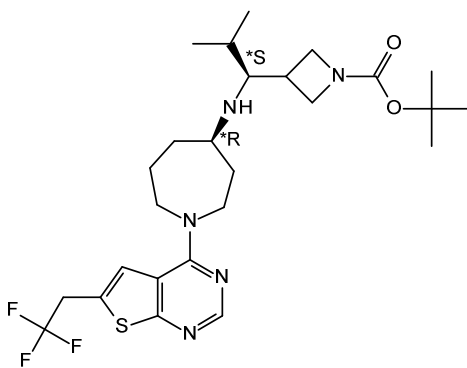
35

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 21

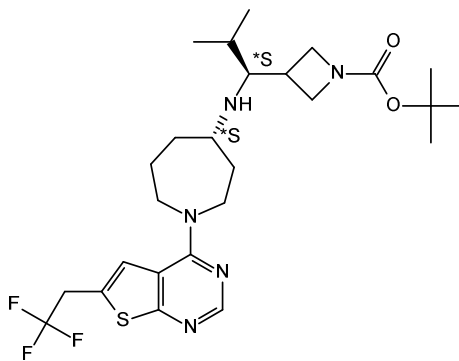


5 Bajo flujo de N₂, una solución de compuesto intermedio 3 (473 mg, 1.44 mmol), compuesto intermedio 20B (331 mg, 1.45 mmol) y ácido acético (85 µL, 1.49 mmol) en THF (19 mL) se agitó a ta durante una noche. Luego se añadió en porciones NaBH(OAc)₃ (918 mg, 4.33 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se vertió cuidadosamente en agua con hielo, se basificó con NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad dando 1.1 g de compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 40g, Fase móvil: 65 % de heptano, 5 % de MeOH, 35 % de EtOAc). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 565 mg de compuesto intermedio 21 (rendimiento 72%).

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS INTERMEDIOS 21A Y 21B:



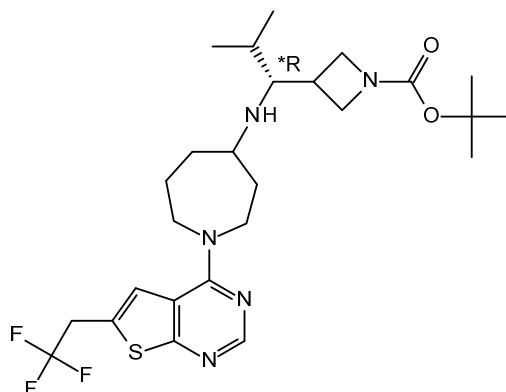
COMPUESTO INTERMEDIO 21A



COMPUESTO INTERMEDIO 21B

15 La mezcla de diastereómeros COMPUESTO INTERMEDIO 21 (240 mg, 0.44 mmol) se separó utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRACEL OJ-H 5µm 250*30mm, Fase móvil: 85% de CO₂, 15% de MeOH (0.3% de iPrNH₂)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad proporcionando 84 mg (rendimiento 11%) del primer enantiómero eluido 21A y 97 mg (rendimiento 13%) del segundo enantiómero eluido 21B.

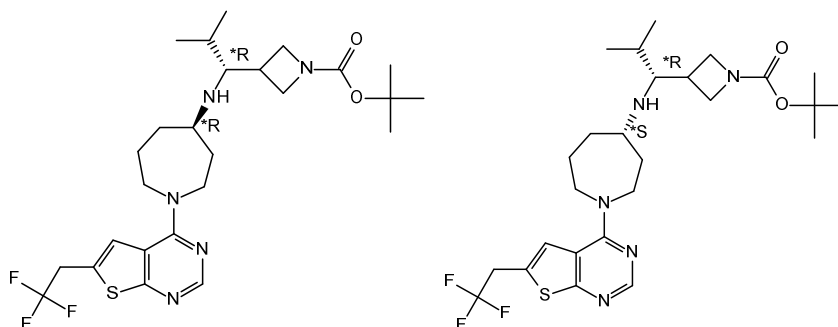
PREPARACIÓN DE COMPUESTO INTERMEDIO 22



El compuesto se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto intermedio 21, partiendo de los materiales de partida respectivos compuesto intermedio 3 y compuesto intermedio 20A.

5

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS INTERMEDIOS 22A Y 22B:



10

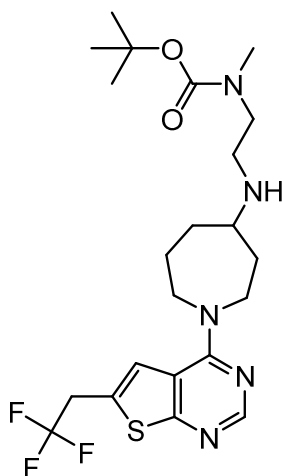
COMPUESTO INTERMEDIO 22A

COMPUESTO INTERMEDIO 22B

La mezcla de diastéromeros en COMPUESTO INTERMEDIO 22 (240 mg, 0.44 mmol) se separó utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK-AD-H 5 μ m 250*30 mm, Fase móvil: 70% de CO₂, 30% de iPrOH (0.3% de iPrNH₂)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad proporcionando 96 mg (rendimiento 11%) del primer enantiómero eluido 22A y 110 mg (rendimiento 12%) del segundo enantiómero eluido 22B.

15

PREPARACIÓN DE COMPUESTO INTERMEDIO 27

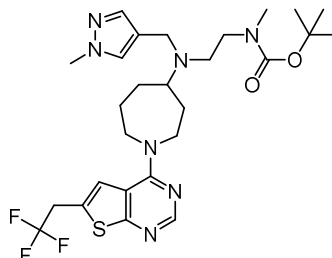


20

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido acético (139 μ L; 2.43 mmol) a la solución de compuesto intermedio 3 (400 mg; 1.21 mmol) en THF (15 mL), seguido de la adición de N-Boc-N-metiletilendiamina (CAS [121492-06 -6]) (423 mg; 2.43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se añadió NaBH(OAc)₃ (772 mg, 3.64 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se vertió en una mezcla de agua con hielo y una

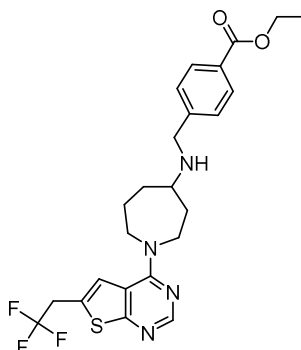
solución al 10% de K_2CO_3 , luego se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.6 g o un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 300g MERCK, Fase móvil: 0.1 % de NH_4OH , 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 460 mg (rendimiento de 72%) de compuesto intermedio 27.

PREPARACIÓN DE COMPUESTO INTERMEDIO 28



Se añadió ácido acético (101 μL ; 1.76 mmol) en atmósfera de nitrógeno, a ta, en una solución de compuesto intermedio 27 (430 mg; 0.88 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS [25016-11-9]) (194 mg; 1.76 mmol) en THF (15 mL). Se agitó la mezcla a ta durante 3 horas. Posteriormente, se añadió en porciones $NaBH(OAc)_3$ (561mg, 2.65 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y una solución al 10% de K_2CO_3 . Se añadió EtOAc y se agitó a ta durante 15 min y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 24 g GRACE, Fase móvil: Gradiente de 0.1% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH a 0.1% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 420 mg (82%) de compuesto intermedio 28.

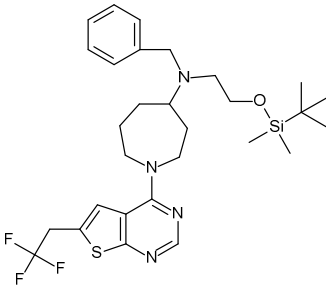
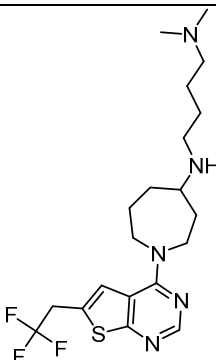
PREPARACIÓN DE COMPUESTO INTERMEDIO 33



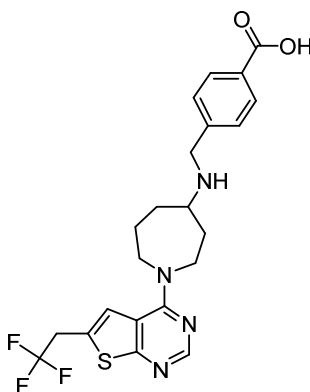
Bajo N_2 , a una solución de compuesto intermedio 3 (255 mg; 0.78 mmol), 4(aminometil)benzoato de etilo (277 mg; 1.55 mmol) en una mezcla de THF (7 mL) y ácido acético (67 μL ; 1.16 mmol) se agitaron a ta durante 3 h. Después, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (361 mg; 1.7 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió en hielo-agua y se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron.

El producto bruto (350 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 24 g MERCK, Fase móvil: Gradiente de 97% de DCM, 3% de MeOH (+10% de NH_4OH) a 95% de DCM, 5% de MeOH (+10% de NH_4OH)). Las fracciones que contenían producto se mezclaron para dar 81 mg (21%) de compuesto intermedio 33.

Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto intermedio 33, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DEL COMPUESTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA	RENDIMIEN TO
Compuesto intermedio 32 a partir de compuesto intermedio 3 y N-bencil-2-[[terc.-butil(dimetil)silil]oxi]etanamina (CAS :[227805-74-5])		47 %
Compuesto intermedio 34 a partir de compuesto intermedio 3 y dimetilaminobutil amina (CAS [3529-10-0])		78 %

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 35



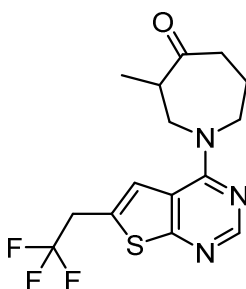
5

en forma de una sal HCl

Se añadió una solución de hidrato de LiOH (33 mg; 0.79 mmol) a una solución de compuesto intermedio 33 (65 mg; mmol) en una mezcla de THF (4.6 mL y agua (0.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1N y se evaporó a sequedad para dar 107 mg del compuesto intermedio 35 en forma de una sal HCl.

10

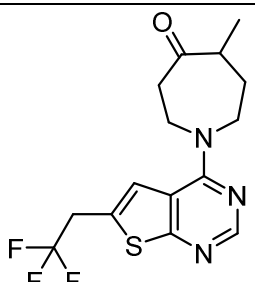
PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 42



15

Una mezcla de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-*d*] pirimidina (preparada tal como se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913) (CAS [1628317-85-0]) (466 mg, 1.82 mmol), 3-metilazepanona (CAS [748712-34-7]) (255 mg, 2 mmol) y DIEA (0.94 mL, 5.47 mmol) en iPrOH (10 mL) se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta, luego se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 24 g, Fase móvil: Gradiente de 99% de DCM, 1% de MeOH (+ 10% de NH₄OH)) Se recogieron las fracciones que contenían producto y se evaporaron a sequedad, proporcionando 65 mg (rendimiento 10%) de compuesto puro. Esta fracción se liofilizó en ACN/agua, proporcionando 44 mg de compuesto intermedio 42 en forma de un polvo blanco.

El compuesto intermedio en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto intermedio anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO INTERMEDIO	ESTRUCTURA
Compuesto intermedio 43 (a partir de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3- <i>d</i>]pirimidina y 5-metilazepan-4-ona)	

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 44:

4-(BENCILOXI)AZEPANO-1-CARBOXILATO DE TERC.-BUTILO

Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (89 mg; 2.23 mmol) a temperatura ambiente a una solución de ácido 1H-azepina-1-carboxílico, éster hexahidro-4-hidroxi-1,1-dimetílico (CAS [478832 -21-2]) (0.4 g; 1.86 mmol) en DMF (7.6 mL). Después de 30 minutos, se añadió bromuro de bencilo (0.221 mL; 1.86 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm, 40 g, eluyente: heptano/EtOAc: 100/0 a 0/100). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 0.394 g (69%) de compuesto intermedio 44.

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO INTERMEDIO 45

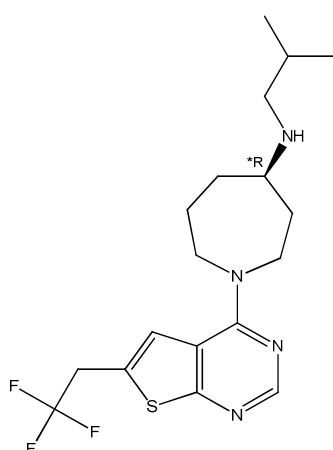
4-(BENCILOXI)AZEPANO EN FORMA DE UNA SAL HCL

Se añadió gota a gota HCl (4N en dioxano) (1.88 mL; 7.5 mmol) a 0°C, a una solución del compuesto intermedio 44 (0.382 g; 1.25 mmol) en DCM (8 mL), y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La reacción se evaporó a sequedad, el residuo se recogió con Et₂O y el precipitado blanco se separó por filtración y se secó en vacío, proporcionando 0.285 g (94%) de compuesto intermedio 45 en forma de una sal HCl.

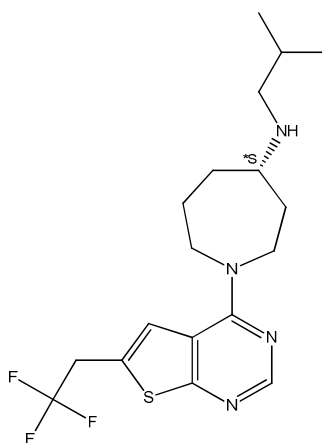
B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS Y EJEMPLOS ILUSTRATIVOS

EJEMPLO B1

PREPARACIÓN DE ENANTIÓMEROS B1A Y B1B



B1A



B1B

Bajo flujo de N₂, una solución de compuesto intermedio 3 (158 mg, 0.48 mmol), isobutilamina ([CAS: 78-81-9]) (191 μL, 1.9 mmol) y ácido acético (60 μL, 1.1 mmol) en THF (3 mL) se agitó a ta durante 3 h. NaBH(OAc)₃ (224 mg, 1.06 mmol) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y la mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 24 g MERCK, fase móvil: gradiente de 96% de DCM, 4% de MeOH (+ 10% de NH₄OH) a 90% de DCM, 10% de MeOH (+10 % de NH₄OH)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 123 mg (rendimiento 66%) de N-isobutil-1-(6-(2,2,2-trifluoroetil)thieno[2,3-d]pirimidin-4-il)azepan-4-amina racémica.

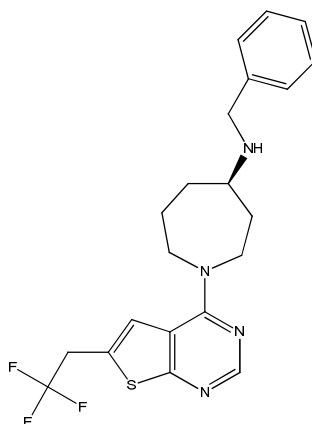
Los dos enantiómeros se separaron mediante SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250x20 mm, fase móvil: 90% de CO₂, 10% de iPrOH (0.3% de iPrNH₂)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 47 mg (rendimiento 10%) del primer enantiómero A eluido y 48 mg (rendimiento 10%) del segundo enantiómero B eluido.

Ambos enantiómeros se liofilizaron por separado con ACN/agua 20/80 para dar compuesto B1A (enantiómero A) (0.041 g) y compuesto B1B (enantiómero B) (0.051 g).

RMN compuesto B1A: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.33 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 4.08 (c, *J*=11.0 Hz, 2H) 3.86 - 3.98 (m, 2H) 3.69 - 3.85 (m, 2H) 2.61 (s a, 1H) 2.46 (s a, 1H) 2.29 (d a, *J*=6.6 Hz, 2H) 2.00 (d a, *J*=6.6 Hz, 2H) 1.51 - 1.78 (m, 4H) 1.34 - 1.45 (m, 1H) 0.83 (dd, *J*=6.5, 3.6 Hz, 6H)

EJEMPLO B2

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 3:



en forma de una sal HCl

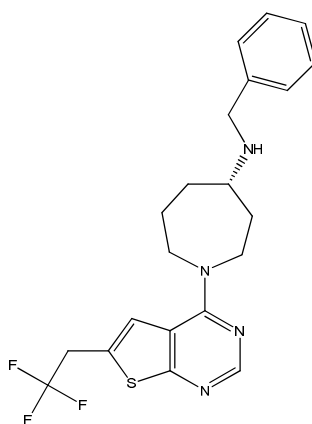
Una mezcla de (R)-N-bencilazepan-4-amina, compuesto intermedio 4 (129 mg, 0.465 mmol), 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)thieno[2,3-d]pirimidina (CAS [1628317-85-0]) (118 mg, 0.465 mmol) preparada tal como se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913 y DIEA (0.32 mL, 1.86 mmol) en ACN (5 mL) se agitó a ta

durante la noche. La solución se enfrió y el residuo se vertió en agua enfriada. Se añadió K_2CO_3 (sólido), y la mezcla se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, fase móvil: gradiente de 100% de DCM, 0% de MeOH a 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 117 mg (rendimiento 60%) de (R) N-bencil-1-(6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)azepan-4-amina. Este residuo se disolvió en acetona y se convirtió en sal de ácido clorhídrico por tratamiento con HCl (4 N en dioxano), el precipitado se filtró y el sólido se secó, proporcionando 115 mg (rendimiento 48.5%) de COMPUESTO 3 $C_{21}H_{23}F_3N_4S$. 1.7 HCl 1.4 H_2O , p. f.: 134°C (Kofler), rotación óptica: +59.1° (365 nm, DMF, 20°C, c=3.03 mg/mL).

^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.22 (s a, 2H) 8.44 (s, 1H) 7.67 (s, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 2H) 7.37 - 7.44 (m, 3H) 4.07 - 4.19 (m, 5H) 3.99 - 4.06 (m, 1H) 3.75 - 3.86 (m, 2H) 3.20 (s a, 1H) 2.47 (s a, 1H) 2.24 (d a, $J=12.3$ Hz, 1H) 2.03 - 2.13 (m, 1H) 1.97 (c, $J=9.9$ Hz, 1H) 1.80 (d a, $J=11.0$ Hz, 1H) 1.59 - 1.71 (m, 1H)

EJEMPLO B3

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 4:

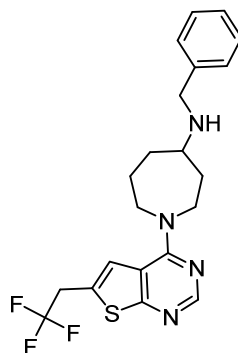


en forma de una sal HCl

Preparado de manera similar al compuesto 3, partiendo de (S)-N-bencilazepan-4-amina y compuesto intermedio 5, se obtuvo (S)-N-bencil-1-(6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)azepan-4-amina (97 mg, rendimiento 50%). Este compuesto se disolvió en acetona y se convirtió en sal de ácido clorhídrico por tratamiento con HCl (4 N en dioxano), el precipitado se filtró y el sólido se secó, proporcionando 80 mg (rendimiento 34%) de compuesto 4 $C_{21}H_{23}F_3N_4S$. 1.6 HCl 1 H_2O , p. f.: 230 °C (Kofler), rotación óptica: -60.6° (365 nm, DMF, 20°C, c=2.84 mg/mL).

EJEMPLO B4

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 3^a



Y PREPARACIÓN ALTERNATIVA DE LOS COMPUESTOS 3 Y 4

Una mezcla de N-bencilazepan-4-amina (166 mg, 0.81 mmol), (CAS[1565450-95-4]), 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (CAS[1628317-85-0]), (186 mg, 0.74 mmol), preparada tal como se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913, y DIPEA (0.26 mL, 1.48 mmol) en iPrOH (5 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró, y el residuo se recogió con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se

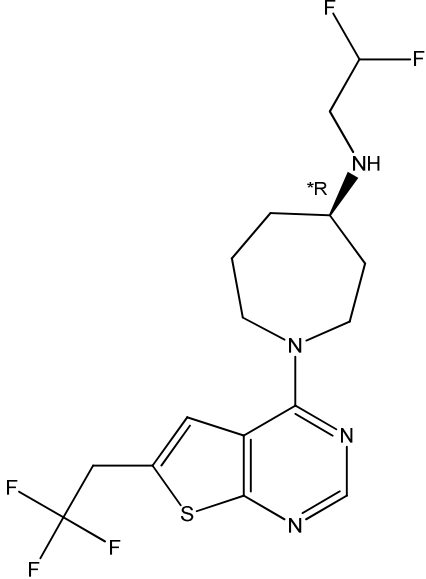
purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μ m 24 g MERCK, fase móvil: gradiente de 95% de DCM, 5% de MeOH (+ 10% de NH_4OH)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 223 mg (rendimiento 72%) de N-bencil-1-(6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)azepan-4-amina racémica, compuesto 3A. Los dos enantiómeros se separaron mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALCEL OJ-H 5 μ m 250x20 mm, fase móvil: 80% de CO_2 , 20% de EtOH (0.3% de iPrNH_2)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando, respectivamente, 103 mg (rendimiento 33%) del primer enantiómero A eluido que corresponde a compuesto 3 de configuración absoluta (R) y 102 mg (rendimiento 33%) del segundo enantiómero B eluido que corresponde a compuesto 4 de configuración absoluta (S).

Cada uno de los enantiómeros se disolvió en acetona y se convirtió en sal de ácido clorhídrico por tratamiento con HCl (4 N en dioxano), el precipitado se filtró y el sólido se secó, proporcionando 100 mg de compuesto 3 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$. 3.4 HCl 2.7 H_2O , p. f.: 130°C (Kofler; gum) y 98 mg de compuesto 4 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$. 2.4 HCl 1 H_2O , p. f.: 224 °C (Kofler).

Preparación alternativa de compuesto 3A

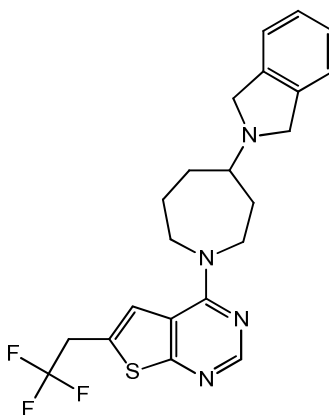
Bajo flujo de N_2 , a ta, una solución de compuesto intermedio 3 (1.5g, 4.55mmol), bencilamina (1.49 mL, 13.66 mmol) y ácido acético (0.52 mL, 9.11 mmol) en MeOH (15mL) y DCE (15 mL) se agitó a ta durante 2 h. Luego se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.12g, 10.02 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 48 h. La solución se vertió en agua enfriada y se basificó con NaOH 3N. El producto se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μ m 24 g, Fase móvil: 96 % de DCM, 4 % de MeOH (+10 % de NH_4OH)). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 1.9 g de compuesto 3A (rendimiento 99%).

Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuestos 5 y 5a (a partir de compuesto intermedio 7)	
	Obtenidos como base libre (compuesto 5a) y como una sal HCl (compuesto 5) (2.5 HCl. 1.2 H_2O)

EJEMPLO B5

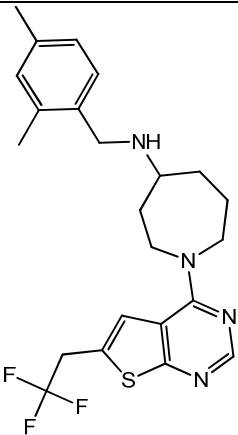
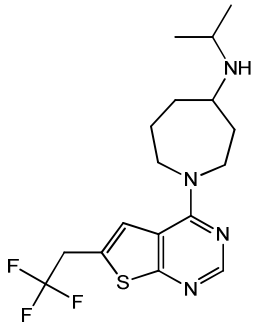
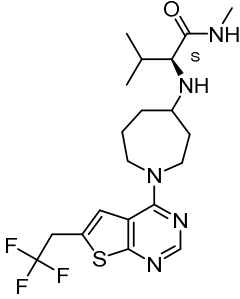
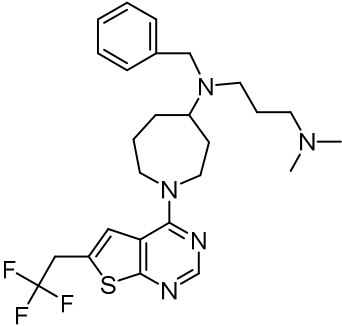
PREPARACIÓN DE COMPUESTO 6 (EJEMPLO ILUSTRATIVO):

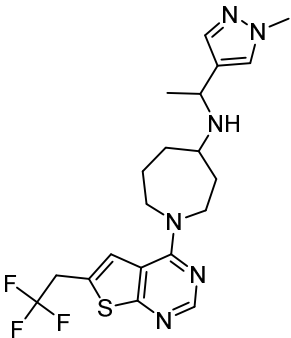
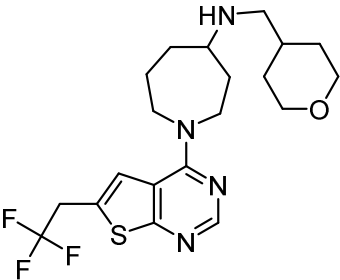
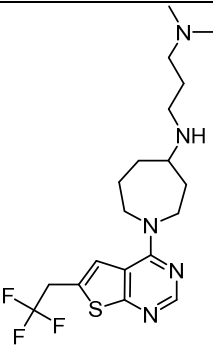
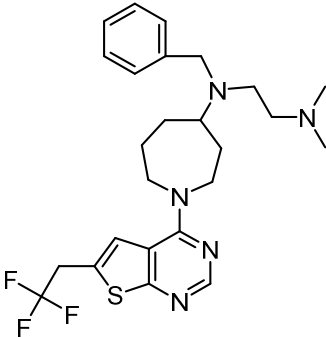


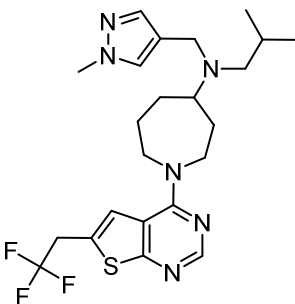
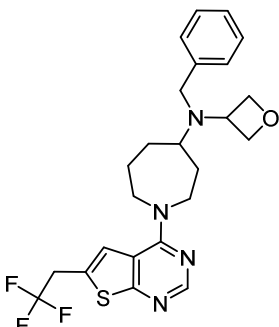
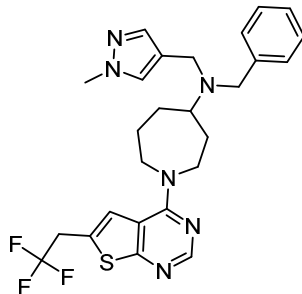
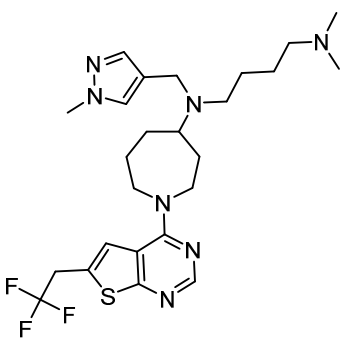
5 Bajo flujo de N₂, una solución de compuesto intermedio 3 (250 mg, 0.76 mmol), isoindolina (CAS [496-12-8]) (361 mg, 3.04 mmol) y ácido acético (96 µL, 1.67 mmol) en THF (10 mL) se agitó a ta durante 2 h. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (354 mg, 1.67 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió cuidadosamente en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 24g MERCK, Fase móvil: Gradiente de 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 130 mg de compuesto 6 (rendimiento 40%). Esta fracción se cristalizó en Et₂O, el precipitado se separó por filtración y se secó en vacío, dando 40 mg de compuesto 6, P.F. = 111°C (DSC).

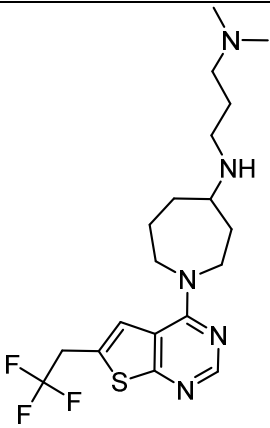
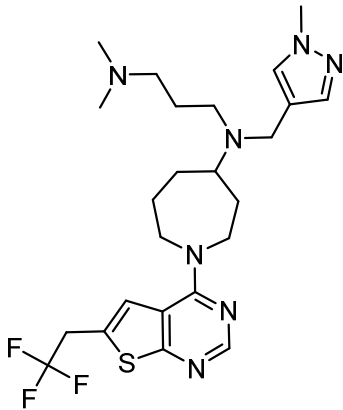
15 Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto 7 (a partir de compuesto intermedio 3)		en forma de una sal HCl
Compuesto 8 (a partir de compuesto intermedio 3)		en forma de una sal HCl

NÚMERO DE COMPUUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto 9 (a partir de compuesto intermedio 3)		en forma de una sal HCl
Compuesto 12 (a partir de compuesto intermedio 3) P.F. = 94°C (Kofler)		53 %
Compuesto 52 (a partir de compuesto intermedio 3 y 2S-2-amino-N,3-dimetilbutanamida CAS [87105-26-8])		47 %
Compuesto 53 (a partir de compuesto intermedio 3 y bencil[3-(dimetilamino)propil]amina, CAS : [32857-22-0])		7 %

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto 54 (a partir de compuesto intermedio 3 y 1- (1-metil-1H-pirazol-4-il)etilamina, CAS: [911788-33-5])		85 %
Compuesto 55 (a partir de compuesto intermedio 3 y 1-tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilamina, CAS: [130290-79-8])		en forma de una sal HCl
Compuesto 56 (a partir de compuesto intermedio 3 y N'-bencil-N,N-dimetiletilendiamina, CAS : [109-55-7])		en forma de una sal HCl
Compuesto 57 (a partir de compuesto intermedio 3 y N'-bencil-N,N-dimetiletilendiamina, CAS : [103-55-9])		54 %

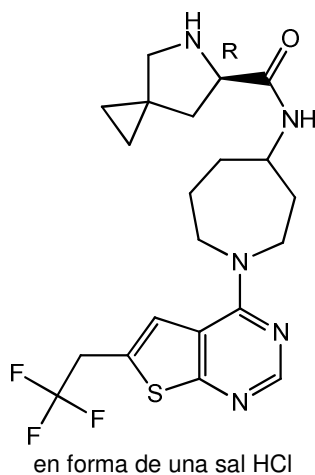
NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto 58 (a partir de Compuesto 11 e isobutiraldehído, CAS: [78-84-2])		62 %
Compuesto 59 (a partir de compuesto 3A y oxetan-3-ona, CAS: [6704-31-0])		34 %
Compuesto 60 (a partir de compuesto 3A y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, CAS [25016-11-9])		en forma de una sal HCl
Compuesto 61 (a partir de compuesto intermedio 34 y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, CAS: [25016-11-9])		en forma de una sal HCl

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA		RENDIMIENTO
Compuesto 62 (a partir de compuesto intermedio 3 y 3-dimetilaminopropil amina, CAS [109-55-7])		en forma de una sal HCl	
Compuesto 63 (a partir de compuesto 62 y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, CAS [25016-11-9])			
	en forma de una sal HCl		

EJEMPLO B6

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 10A:

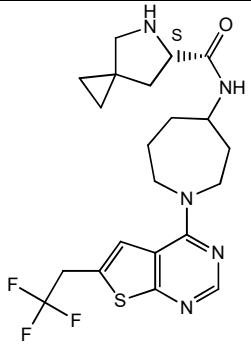
5



10 Se añadió gota a gota HCl (0.45 mL, 1.81 mmol, una solución 4M en dioxano), a 5°C, a una solución de compuesto intermedio 12A (100 mg, 0.18 mmol) en DCM (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. durante 15 h, La

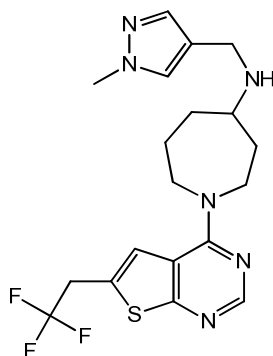
mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se recogió con Et₂O y el disolvente se evaporó nuevamente a sequedad (x2) para dar un residuo sólido (60 mg) de compuesto 10A en forma de una sal de HCl (P.F. = 220°C Kofler).

El compuesto de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO COMPUESTO	DE	ESTRUCTURA
Compuesto 10B (a partir de compuesto intermedio 12B) P.F. = 205°C (Kofler)		
		en forma de una sal HCl

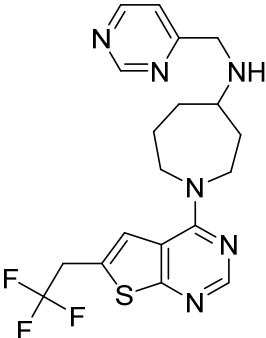
EJEMPLO B7

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 11:



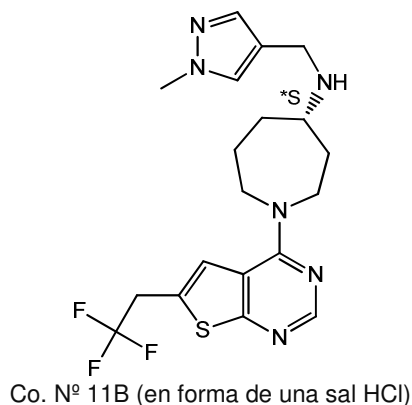
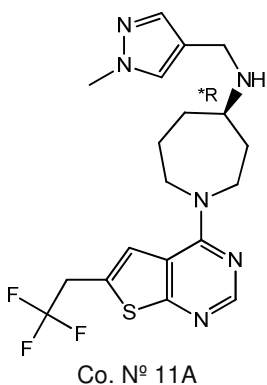
1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS : [25016-11-9]) (100 mg, 0.9 mmol) se añadió gota a gota a 20 °C, a una solución de compuesto intermedio 9 (300 mg, 0.9 mmol) y Et₃N (0.23 mL, 1.64 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se añadió NaBH₄ (47 mg, 1.23 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se vertió en agua con hielo que contenía NH₄Cl al 10% y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 24g GRACE, Fase móvil: Gradiente de 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH a 0.1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron hasta sequedad produciendo 140 mg (rendimiento 40%) de compuesto 11.

El compuesto de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 11, partiendo del respectivo material de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 69 (a partir de compuesto intermedio 14 y 4-pirimidinacarboxaldehído CAS [2435-50-9])	

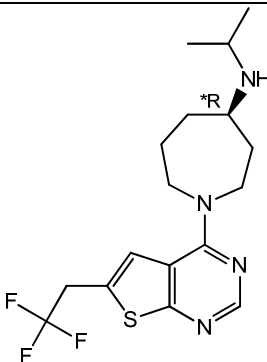
EJEMPLO B8

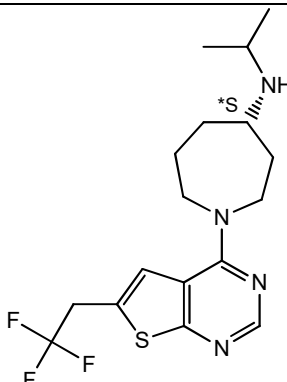
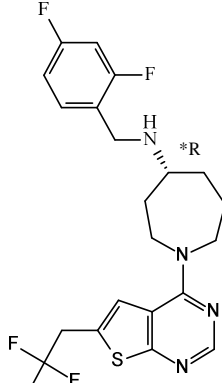
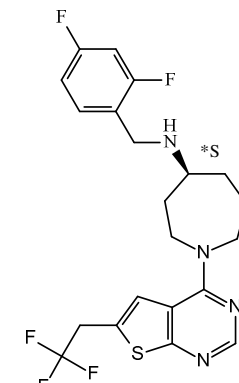
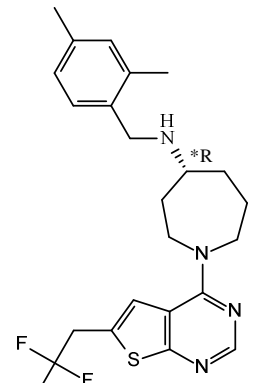
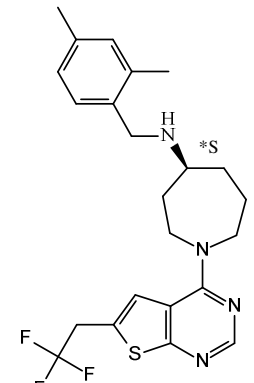
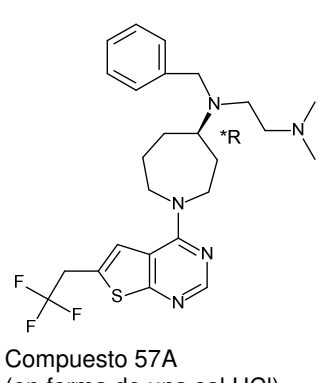
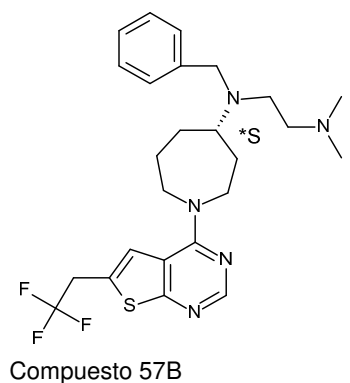
5 PREPARACIÓN DE COMPUESTO 11A Y 11B:

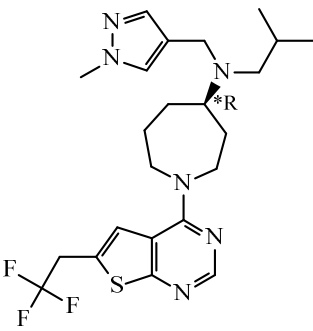
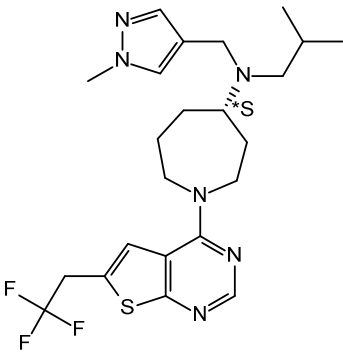
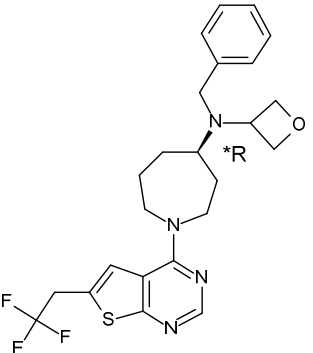
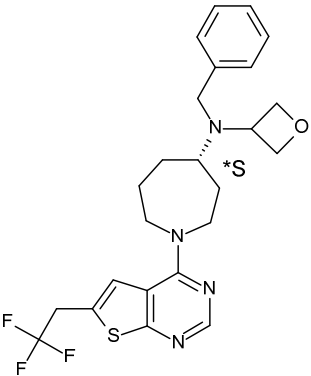
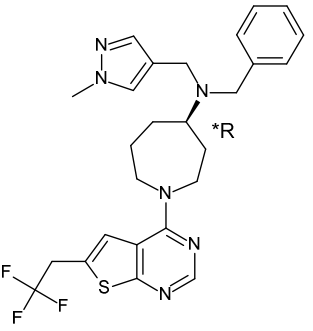
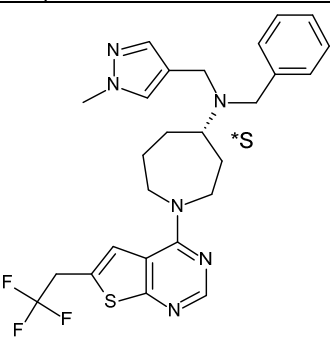
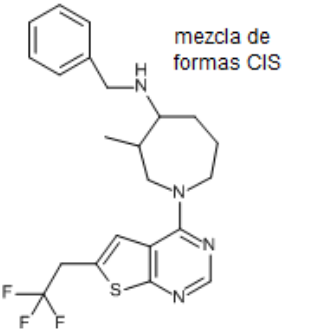
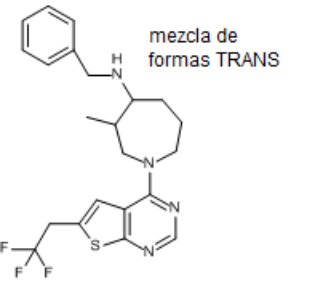


Los enantiómeros de la mezcla racémica del compuesto 11 (135 mg) se separaron utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak-AD-H 5 μ m 250*30 mm, Fase móvil: 60 % de CO₂, 40 % de iPrOH(0.3 % de iPrNH₂)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad proporcionando 62 mg (rendimiento 46%) del primer enantiómero eluido 11A y 65 mg (rendimiento 48%) del segundo enantiómero eluido (la base libre de Compuesto 11B). El Compuesto 11A se liofilizó con acetonitrilo/agua (20/80) para dar 46 mg de compuesto 11A. La base libre de compuesto 11B se disolvió en 2 mL de ACN, HCl 6N en iPrOH (2 eq) se añadieron gota a gota a 10 ° C, a continuación Et₂O. La mezcla se trituro, se filtró y se secó, proporcionando 25 mg de compuesto 11B (en forma de una sal HCl).

Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 13A (a partir de compuesto intermedio 3)	

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA	
Compuesto 13B (a partir de compuesto intermedio 3)		
Compuesto 7A y compuesto 7B		
A partir de neutralización básica y separación por SFC de compuesto 7		
(Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Fase móvil: 55% de CO ₂ , 45% de iPrOH (0.3% de iPrNH ₂))		
Compuesto 9A y compuesto 9B A partir de neutralización básica y separación por SFC de compuesto 9 (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Fase móvil: 55% de CO ₂ , 45% de iPrOH (0.3% de iPrNH ₂))		
	Compuesto 9A (en forma de una sal HCl)	Compuesto 9B (en forma de una sal HCl)
Compuesto 57A y compuesto 57B a partir de separación por SFC de compuesto 57 (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Fase móvil: 80% de CO ₂ , 20% de iPrOH (0.3% de iPrNH ₂))		
	Compuesto 57A (en forma de una sal HCl)	Compuesto 57B (en forma de una sal HCl)

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 58A y compuesto 58B a partir de separación por SFC de compuesto 58 (Fase estacionaria: Celulosa Lux-2 5 µm 250 * 21.2 mm, Fase móvil: 60% de CO₂, 40% de MeOH (0.3% de iPrNH₂))	 Compuesto 58A (en forma de una sal HCl)  Compuesto 58B (en forma de una sal HCl)
Compuesto 59A y compuesto 59B a partir de separación por SFC de compuesto 59 (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250*30 mm, Fase móvil: 60% de CO₂, 40% de MeOH (0.3% de iPrNH₂))	 Compuesto 59A  Compuesto 59B
Compuesto 60A y compuesto 60B A partir de separación por SFC de compuesto 60 (Fase estacionaria: Celulosa Lux-2 5 µm 250 * 30 mm, Fase móvil: 50% de CO₂, 50% de MeOH (0.3% de iPrNH₂))	 Compuesto 60A (en forma de una sal HCl)  Compuesto 60B (en forma de una sal HCl)
Compuesto 67A y compuesto 67B A partir de separación por SFC de compuesto 67 (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 µm 150*30 mm, Fase móvil: 87% de CO₂, 13% de MeOH (0.3% de iPrNH₂))	 Compuesto 67A (en forma de una sal HCl)  Compuesto 67B (en forma de una sal HCl)

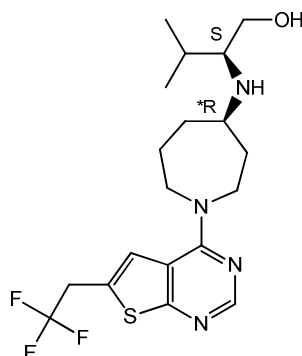
RMN compuesto 9B: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.90 (s a, 2H) 8.41 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 6.96 - 7.15 (m, 2H) 3.97 - 4.25 (m, 6H) 3.81 - 3.91 (m, 2H) 3.33 (s a, 1H) 2.46 (s a, $J=1.9$ Hz, 1H) 2.32 (s, 3H) 2.27 (s, 4H) 2.06 - 2.15 (m, 1H) 1.98 (c, $J=10.1$ Hz, 1H) 1.84 (d a, $J=9.5$ Hz, 1H) 1.66 (c, $J=11.2$ Hz, 1H)

5 RMN compuesto 7B: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.60 (s a, 2H) 8.56 (s a, 1H) 7.83 (d a, $J=6.6$ Hz, 1H) 7.74 (s a, 1H) 7.34 (t a, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.18 (s a, 1H) 3.99 - 4.29 (m, 6H) 3.85 (s a, 2H) 3.30 (s a, 1H) 2.41 - 2.49 (m, 1H) 2.26 (s a, 1H) 1.93 - 2.17 (m, 2H) 1.84 (d a, $J=8.8$ Hz, 1H) 1.71 (d a, $J=11.3$ Hz, 1H)

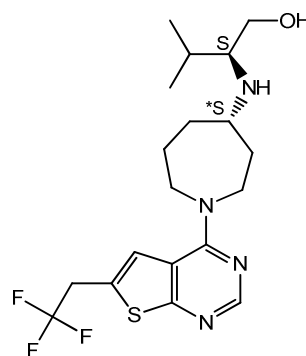
EJEMPLO B9

10

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 14A Y COMPUESTO 14B:



Co. N° 14A



Co. No. 14B

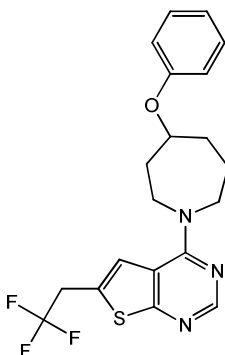
15 Bajo flujo de N_2 se añadió gota a gota una solución de compuesto intermedio 13 (82 mg, 0.18 mmol) en THF (3 mL) a una solución de hidruro de litio y aluminio (6.8 mg, 0.18 mmol) en THF (2 mL) a 5°C . La mezcla se agitó durante 4 h a 5°C . Se añadió EtOAc gota a gota a la solución, seguido de una adición lenta de agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: sílice desnuda irregular 24 g, Fase móvil: 0.5 % de NH_4OH , 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 29 mg (rendimiento 39%) de mezcla racémica. La mezcla se separó utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H $5\ \mu\text{m}$ 250 x 20 mm, Fase móvil: 75% de CO_2 , 25% de iPrOH (0.3% de iPrNH $_2$)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad proporcionando 10 mg (rendimiento 46%) del primer isómero eluido A y 10 mg (rendimiento 48%) del segundo isómero eluido B.

25 El isómero A se liofilizó con ACN/agua (20/80) para dar 0.009 g (12%) de compuesto 14A.

El isómero B se liofilizó con ACN/agua (20/80) para dar 0.008 g (11%) de compuesto 14B.

EJEMPLO B10

30 PREPARACIÓN DE COMPUESTO 15 (EJEMPLO ILUSTRATIVO):



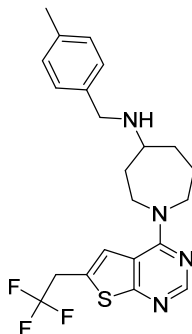
35 Bajo flujo de N_2 , a 0°C , DIAD (0.219 mL; 1.11 mmol) se añadió a una solución de compuesto intermedio 2 (0.3 g, 0.905 mmol), fenol (CAS : [108-95-2]), (102 mg, 1.09 mmol) y PPh_3 (371 mg; 1.42 mmol) en THF (8 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad.

40 El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc de 1/0 a 3/1). La fracción deseada se recogió y se concentró para dar 0.211 g de compuesto bruto que se purificó por cromatografía mediante fase inversa (fase estacionaria: YMC-actus Triart-C18 $10\ \mu\text{m}$ 30*150mm, fase móvil: gradiente de 40% de

NH₄HCO₃ 0.2%, 60% de ACN a 0% de NH₄HCO₃ 0.2%, 100% de ACN). El producto que contenía las fracciones se recogió y se evaporó a sequedad para dar 0.145 g (rendimiento 39%) de producto, que se cristalizó en DIPE bajo tratamiento con ultrasonidos, el precipitado se filtró y se secó, obteniéndose: 0.095 g (rendimiento 26%) de compuesto 15.

EJEMPLO B11

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 16:



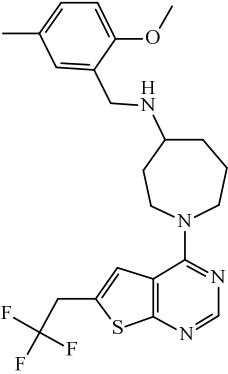
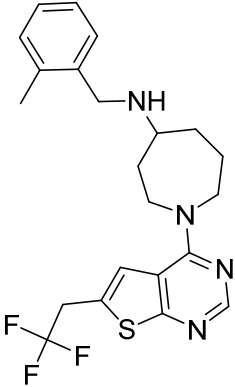
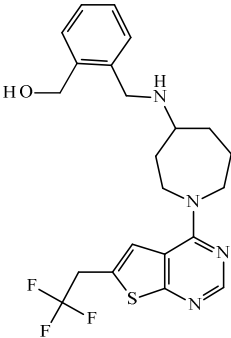
en forma de una sal HCl

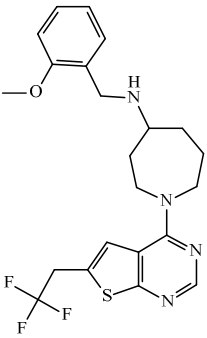
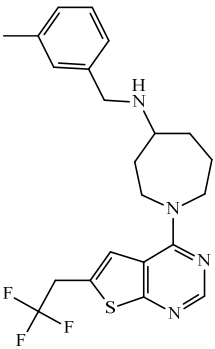
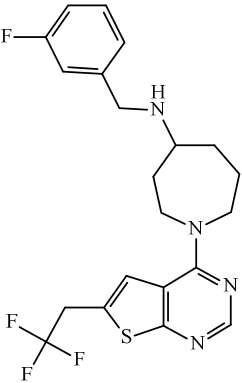
Bajo flujo de N₂, una solución de compuesto intermedio 3 (200 mg, 0.544 mmol), 4-metilbencilamina (CAS[104-84-7]) (66 mg, 0.544 mmol) y NaBH(OAc)₃ (224 mg, 1.06 mmol) en DCE (10 mL) se agitó a ta durante una noche. Se añadieron una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y DCM (10 mL), la mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, luego se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron dando 300 mg de compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: Kromasil 150*25 mm*10 µm, fase móvil: gradiente de 47% de agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v), 53% de ACN a 37% de agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v), 63% de ACN). El producto que contenía las fracciones se recogió y se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en ACN (3 mL), agua (20 mL) y HCl (12 M, 0.15 mL) se añadieron lentamente a su vez. El disolvente transparente se liofilizó, proporcionando 250 mg (rendimiento 97%) del compuesto 16 en forma de una sal de HCl. (p.f. 262-264°C).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.55 (s a, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (d a, J=7.5 Hz, 2H), 7.17 (d a, J=7.5 Hz, 2H), 4.15 (d a, J=11.0 Hz, 6H), 3.83 (d a, J=9.7 Hz, 2H), 3.14 (d a, J=13.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.28 (s, 4H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H).

Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

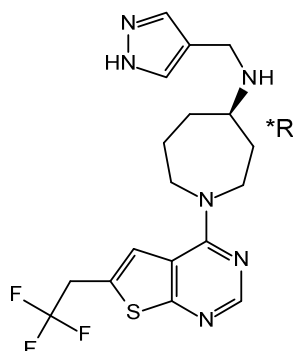
NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 17 (a partir de compuesto intermedio 3 y 3-(metilaminometil)bencilamina, CAS [1035316-05-2])	
	en forma de una sal HCl

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 18 (a partir de compuesto intermedio 3 e hidrocloreto de 2-metoxi-5-metilfenil)metanamina, CAS : [102439-19-0])	
	en forma de una sal HCl
Compuesto 19 (a partir de compuesto intermedio 3 y 2-metilbencilamina, CAS: [100-81-2])	
	en forma de una sal HCl
Compuesto 21 (a partir de compuesto intermedio 3 y 2-hidrobencilamina, CAS: [932-30-9])	
	en forma de una sal HCl

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 22 (a partir de compuesto intermedio 3 y 2-metoxibencilamina, CAS [6850-57-3])	
	en forma de una sal HCl
Compuesto 23 (a partir de compuesto intermedio 3 y 3-metilbencilamina, CAS: [100-81-2])	
	en forma de una sal HCl
Compuesto 24 (a partir de compuesto intermedio 3 y 3-fluorobencilamina CAS [100-82-3])	
	en forma de una sal HCl

EJEMPLO B12

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 26:



en forma de una sal HCl

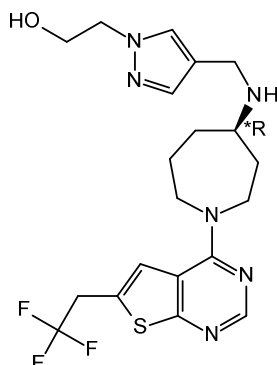
5 Se añadió gota a gota HCl (0.74 mL, 2.94 mmol, una solución 4M en dioxano), a 5°C, a una solución de compuesto intermedio 17 (150 mg, 0.29 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h, La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se recogió con Et₂O, se separó por filtración y se secó en vacío durante la noche para dar un precipitado (69 mg) de compuesto 26 en forma de una sal de HCl (p.f. = 156°C (Kofler), rotación óptica: +40.24° (365 nm, DMF, 20°C, c=2.79 mg/mL)).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s a, 2H) 8.52 (s, 1H) 7.79 (s, 2H) 7.71 (s, 1H) 3.95 - 4.25 (m, 6H) 3.62 - 3.91 (m, 2H) 3.15 (s a, 1H) 2.43 (s a, 1H) 2.15 - 2.26 (m, 1H) 2.03 - 2.13 (m, 1H) 1.74 - 1.99 (m, 2H) 1.55 - 1.72 (m, 1H)

EJEMPLO B13

15

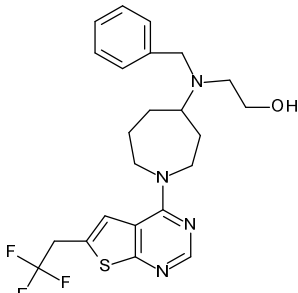
PREPARACIÓN DE COMPUESTO 27:



20 A ta se añadió gota a gota TBAF (0.35 mL; 0.35 mmol, 1M en THF) a una solución de compuesto intermedio 19 (200 mg; 0.35 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10% (2 x 30 ml), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 150 mg de compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: SiOH irregular 24 g, Fase móvil: gradiente de 0.1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH a 0.1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 34 mg (rendimiento 21%) de producto que se purificó mediante fase inversa (fase estacionaria YMC-actus Triart-C18 10 µm 30*150 mm, fase móvil: gradiente de 75% de NH₄HCO₃ (0.2%), 25% de ACN a 35% de NH₄HCO₃ (0.2%), 65% de ACN). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 25 mg (rendimiento 16%) de compuesto que se liofilizó con ACN / agua, proporcionando 17 mg (rendimiento 11%) de compuesto 27.

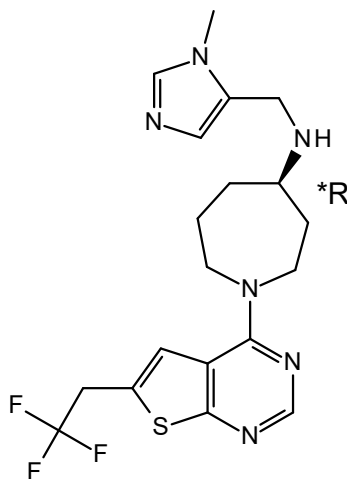
35 El compuesto en la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo del material de partida respectivo.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 50 (a partir de compuesto intermedio 32)	

EJEMPLO B14

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 28:

5

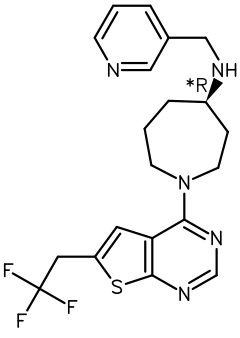
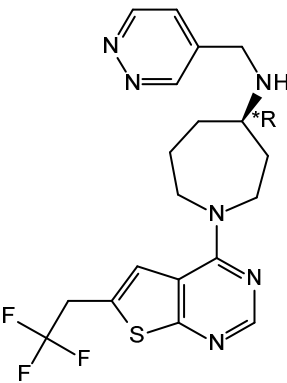


10

15

1-metil-1H-imidazol-5-carboxaldehído (CAS [39021-62-0]), (100 mg, 0.91 mmol) se añadió a 10 °C, bajo un flujo de N₂ a una solución de compuesto intermedio 15 (150 mg, 0.45 mmol) en MeOH (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 h. Luego se añadió NaBH₄ (26 mg, 0.68 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad dando 350 mg de compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 40g, Fase móvil: Gradiente de 0.5% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 113 mg (rendimiento 59%) de compuesto que se liofilizó con ACN y agua, proporcionando 66 mg de compuesto 28.

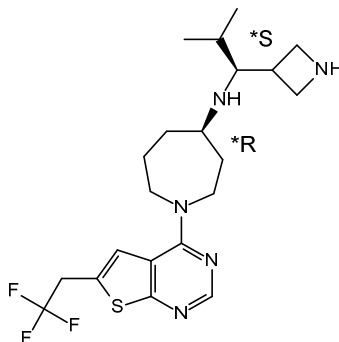
Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO COMPUESTO	DE	ESTRUCTURA	RENDIMI ENTO
Compuesto 29 (a partir de intermedio 15)		 en forma de una sal HCl	
Compuesto 30 (a partir de compuesto intermedio 15)			25 %

EJEMPLO B15

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 31:

5



10

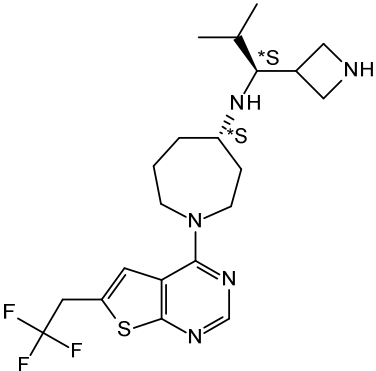
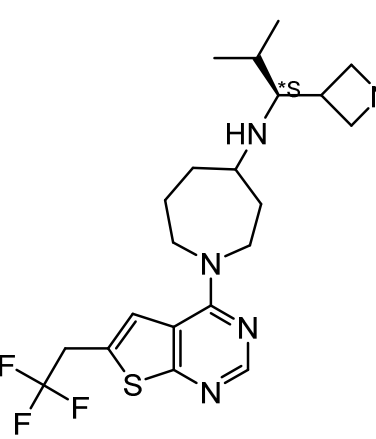
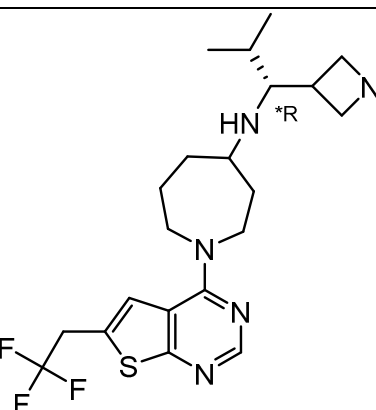
Se añadió gota a gota HCl (0.4 mL, 1.6 mmol, una solución 4M en dioxano), a 5°C, a una solución de compuesto intermedio 21A (84 mg, 0.16 mmol) en MeOH (4 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se enfrió mediante un baño de agua helada, el residuo se recogió con Et₂O, un precipitado se separó por filtración y se secó en vacío durante la noche para dar un compuesto sólido (67 mg) de compuesto 31 en forma de una sal de HCl (p.f. = 184°C (Kofler), (rotación óptica: +13.97° (589 nm, DMF, 20°C, c = 3.15 mg/mL)).

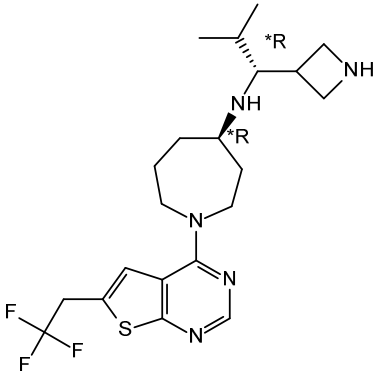
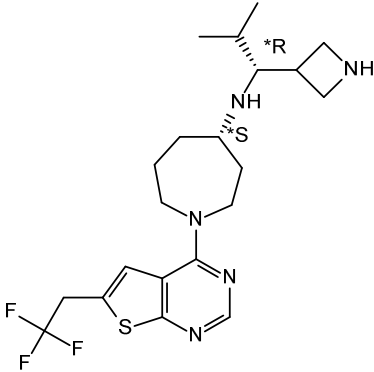
15

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.44 (s, 1H) 8.23 - 8.36 (m, 1H) 7.68 (s, 1H) 4.12 - 4.27 (m, 5H) 3.91 (d a, *J*=7.3 Hz, 4H) 3.58 - 3.70 (m, 2H) 3.39 - 3.46 (m, 1H) 3.22 (s a, 1H) 2.43 (s a, 1H) 2.20 (d a, *J*=12.3 Hz, 1H) 1.83 - 2.13 (m, 4H) 1.60 (c, *J*=11.2 Hz, 1H) 0.93 (d, *J*=6.6 Hz, 3H) 0.88 (d, *J*=7.3 Hz, 3H)

20

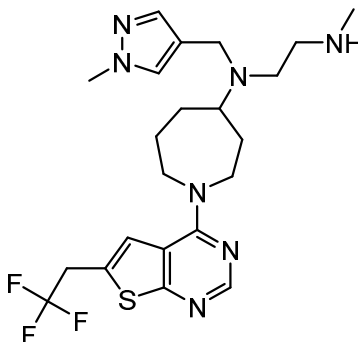
Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO COMPUESTO	DE ESTRUCTURA
Compuesto 32 (a partir de intermedio 21B)	
	en forma de una sal HCl
Compuesto 33 (a partir de intermedio 21)	
	en forma de una sal HCl
Compuesto 34 (a partir de intermedio 22)	
	en forma de una sal HCl

NÚMERO COMPUESTO	DE	ESTRUCTURA
Compuesto 35 (a partir de intermedio 22A)		
		en forma de una sal HCl
Compuesto 36 (a partir de intermedio 22B)		
		en forma de una sal HCl

EJEMPLO B18

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 39



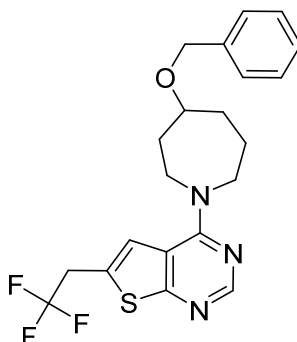
en forma de una sal HCl

Se añadió TFA (1.05 ml, 13.75 mmol) gota a gota, a 5°C, a una solución de compuesto intermedio 28 (200 mg, 0.34 mmol) en DCM (12 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 48 horas. Después, la mezcla se evaporó a sequedad y después el residuo se recogió con DCM y H₂O se basificó con NaOH 3N La capa orgánica se extrajo (3 veces), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase

estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, Fase móvil: 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 110mg (66%). Esta fracción se disolvió en ACN (2 mL) y se convirtió con HCl (4 M en dioxano) en una sal de HCl (75 mg).

5 EJEMPLO B20

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 44 (EJEMPLO ILUSTRATIVO)



10 Una mezcla de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-*d*]pirimidina, preparada tal como se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913 (CAS[1628317-85-0]) (0.248 g; 0.98 mmol), compuesto intermedio 45 (4-benciloxiazepano sal HCl) (0.285 g), TEA (0.51 ml; 2.95 mmol) en iPrOH (8 mL) se calentó a 90°C durante 1 h 30. La
15 solución se enfrió a ta, luego se concentró, y el residuo se recogió con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 g, 15-40 μm, eluyente: DCM/MeOH: 100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se liofilizó con acetonitrilo/agua 20/80, proporcionando 0.308 g de compuesto 44 (74%).

20 EJEMPLO B23

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 49

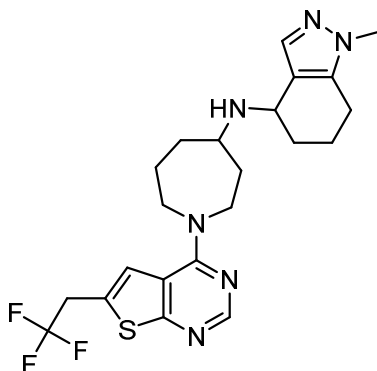
25 Compuesto 49 de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo al descrito para la preparación del COMPUESTO INTERMEDIO 12A y 12B, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 49 (a partir de compuesto intermedio 35 e hidrocloruro de metilamina, CAS [593-51-1])	

EJEMPLO B24

30

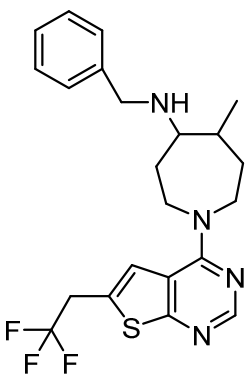
PREPARACIÓN DE COMPUESTO 65



Bajo flujo de N₂, a ta, etóxido de titanio (IV) [(CAS[3087-36-3]), (0.52 mL; 2.52 mmol) se añadió a una solución de compuesto intermedio 3 (410 mg, 1.25 mmol) y 1-metil 4,5,6,7 tetrahidroindazol-4-amina (CAS[927803-64-3]), (205 mg, 1.36 mmol) en MeOH (8 mL). La solución se agitó a ta durante 1 h. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (804 mg, 3.79 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. La solución se vertió en agua fría, se basificó con polvo de K₂CO₃, se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite®. El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 40 g, Fase móvil: Gradiente de 100% de DCM, 0% de MeOH a 0.2% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, dando 417 mg (rendimiento 72%) de Compuesto 65.

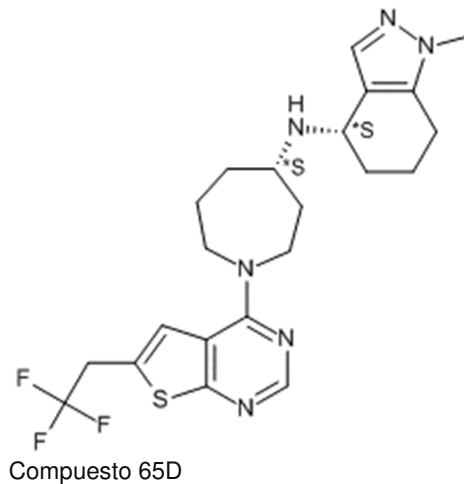
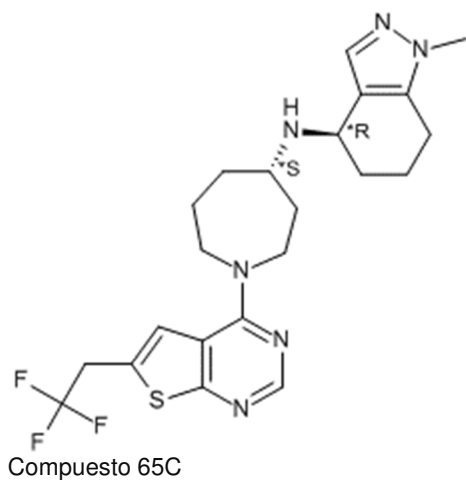
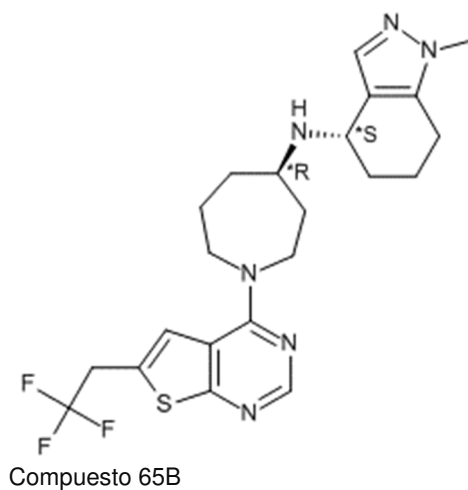
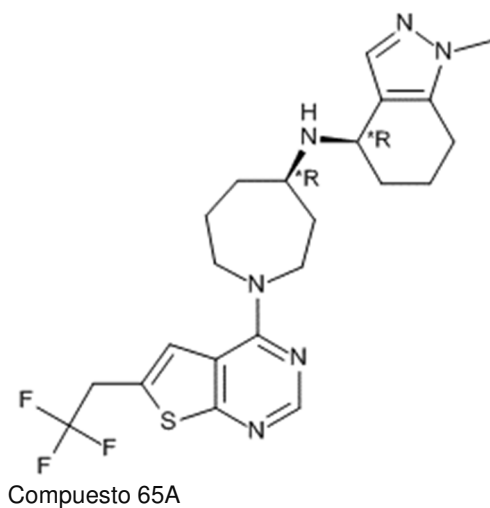
Los compuestos en la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al arriba descrito, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto 66 (A partir de compuesto intermedio 3 e hidrocloreuro de 2 <i>H</i> -indazol-4-amina, 4,5,6,7-tetrahidro-2-metilo (CAS[1803561-52-5]))		78 %
Compuesto 67 (a partir de compuesto intermedio 42 y bencilamina (CAS [100-46-9])		69 % en forma de un producto bruto

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
Compuesto 68 (a partir de compuesto intermedio 43 y bencilamina (CAS [100-46-9])		110 % en forma de un producto bruto

EJEMPLO B25

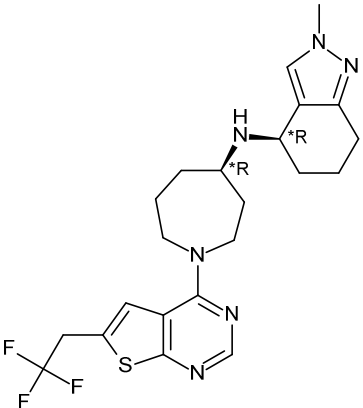
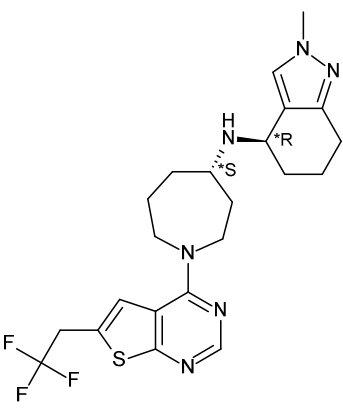
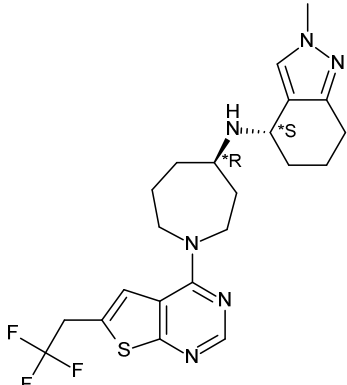
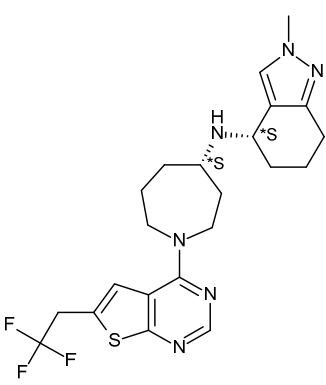
PREPARACIÓN DE COMPUESTO 65A, 65B, 65C Y 65D



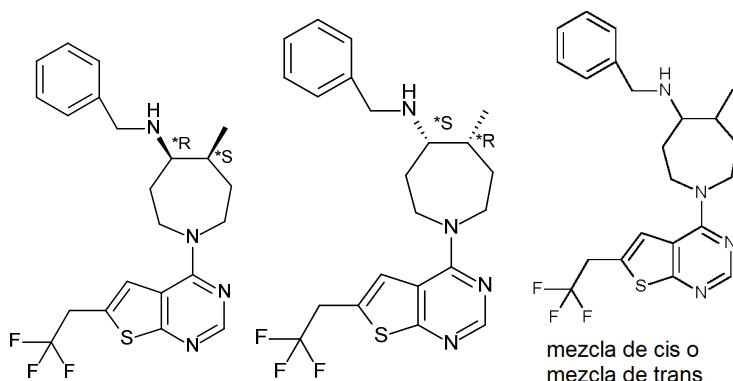
- 5 Compuesto 65 (417 mg, 0.9 mmol) se separó utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak-AD-H 5 μ m 250*30 mm, Fase móvil: 65 % de CO₂, 35 % de EtOH (0.3 % de iPrNH₂)). Las fracciones que contenían los productos se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 81 mg (rendimiento 14%) del primer diastereómero eluido A. Esta fracción se liofilizó en ACN/agua, proporcionando 79 mg del compuesto 65A en forma de un polvo blanco (rotación óptica = -20° (589 nm, c = 2.60 mg/mL, DMF, 20°C) y proporcionando 67 mg (rendimiento 12%) del segundo

diastereómero B eluido. Esta fracción se liofilizó en ACN/agua, proporcionando 60 mg de compuesto 65B en forma de un polvo blanco (rotación óptica = -21.72° (589 nm, $c = 2.44$ mg/mL, DMF, 20°C)) y proporcionando 84 mg (rendimiento 15%) de tercer diastereómero eluido C. Esta fracción se liofilizó a partir de ACN/agua, proporcionando 83 mg de compuesto 65C en forma de un polvo blanco (rotación óptica = $+10.74^{\circ}$ (589 nm, $c = 2.42$ mg/mL, DMF, 20°C)) y proporcionando 50 mg de cuarto diastereómero eluido D. Esta fracción se liofilizó en ACN/agua, proporcionando 44 mg de compuesto 65D en forma de un polvo blanco (rotación óptica = $+11.34^{\circ}$ (589 nm, $c = 2.38$ mg/mL, DMF, 20°C)).

Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto anterior, partiendo de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DE COMPUESTO	ESTRUCTURA
Compuesto 66A, Compuesto 66B, Compuesto 66C y Compuesto 66D a partir de separación por SFC de Compuesto 66 (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H $5\ \mu\text{m}$ 250×30 mm, Fase móvil: 65% de CO_2, 35% de EtOH (0.3% de $i\text{PrNH}_2$))	 Compuesto 66A  Compuesto 66B  Compuesto 66C  Compuesto 66D

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 68A, 68B Y 68C



COMPUESTO 68A

COMPUESTO 68B

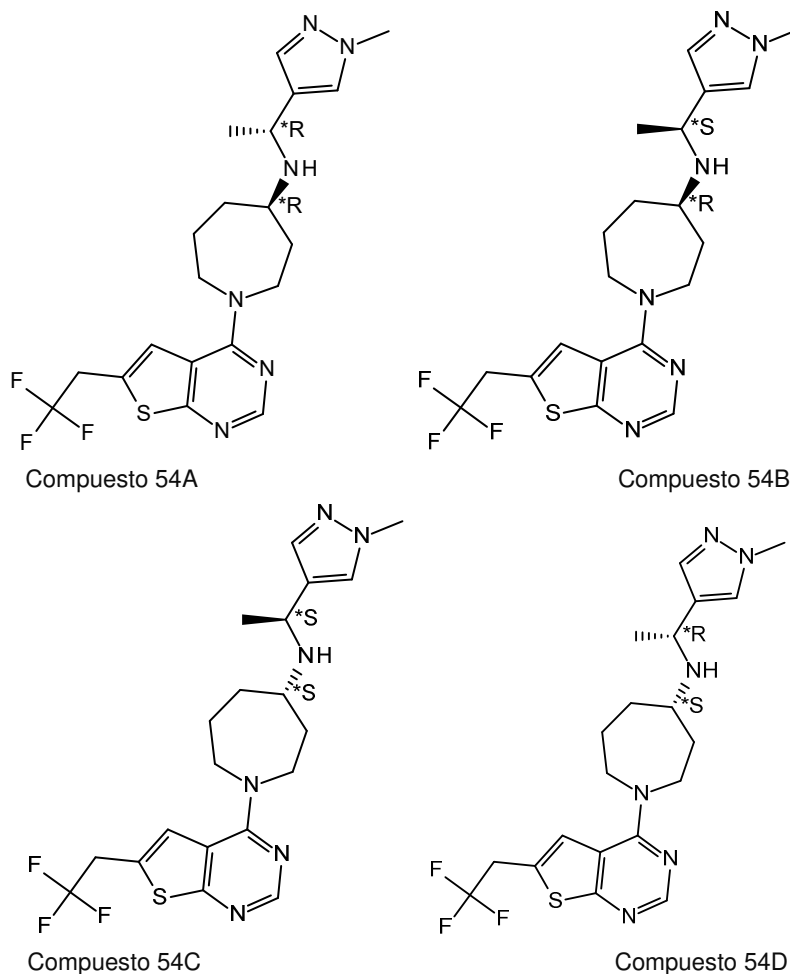
COMPUESTO 68C

- 5 El compuesto 68 (214 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase estacionaria: irregular SiOH 15-40 μm 40 g Fase móvil: 0.2 % de NH_4OH , 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones que contenían el primer compuesto eluido se recogieron y se evaporaron a sequedad, dando 92 mg (rendimiento 47%) de la primera mezcla de diastereoisómeros A y B, y las fracciones que contenían el segundo compuesto eluido se recogieron y se evaporaron a sequedad, dando 35 mg de la segunda mezcla de diastereoisómeros C. La primera mezcla de diastereoisómeros A y B (92 mg) se separó utilizando SFC quiral (fase estacionaria: Celulosa Lux-2 5 μm 250 * 21.2 mm, Fase móvil: 60 % de CO_2 , 40 % de EtOH (0.3 % de $i\text{PrNH}_2$)). Las fracciones que contenían el primer diastereoisómero eluido A se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 41 mg de compuesto (rendimiento 14%) que se disolvió en 2 mL de ACN, se añadieron gota a gota 3 eq de HCl 4N en dioxano (71 μL ; 0.28 mmol) a 10°C, se añadió Et_2O y, después de 30 mn, la solución se evaporó a sequedad, se añadió Et_2O y se filtró un precipitado y se secó, dando 20 mg de compuesto 68A (P.F. =136°C / kofler). Las fracciones que contenían el segundo diastereoisómero eluido B se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 42 mg (rendimiento 22%) que se disolvió en 2 mL de ACN, se añadieron gota a gota 3 eq de HCl 4N en dioxano (210 μL ; 0.84 mmol) a 10°C, se añadió Et_2O y, después de 30 mn, la solución se evaporó a sequedad, se añadió Et_2O y se filtró un precipitado y se secó, dando 18 mg de compuesto 68B (P.F. =150°C / kofler).

20 La segunda mezcla de diastereoisómeros C que se obtuvo durante la primera purificación sobre gel de sílice se purificó utilizando SFC (fase estacionaria: NH_2 5 μm 150*30 mm, Fase móvil: 90% de CO_2 , 10% de MeOH (0.3% de $i\text{PrNH}_2$)). Las fracciones que contenían los diastereoisómeros C se recogieron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 14 mg (rendimiento 7%) de compuesto 68C (mezcla de cis o mezcla de trans).

25 EJEMPLO B27

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 54A, 54B, 54C Y 54D



El compuesto 54 (570 mg) se purificó utilizando SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250*30 mm, Fase móvil: 80% de CO₂, 20% de EtOH(0.3% de iPrNH₂)), proporcionando 237 mg de una primera mezcla eluida de diastereoisómeros A y B, 112 mg de un segundo diastereoisómero eluido C y 93 mg de un tercer diastereoisómero eluido D. Se realizó una segunda separación en la mezcla de diastereoisómeros A y B utilizando CHIRALPAK IC 5 μ m 250*21.2 mm, fase móvil 60% de CO₂, 40% de EtOH(0.3% de iPrNH₂)), proporcionando 116 mg de un primer diastereoisómero eluido A y 100 mg de un segundo diastereoisómero eluido B. El diastereoisómero A se disolvió en 5 mL de MeOH, se añadieron 2 eq de HCl 4N en dioxano (133 μ L; 0.53 mmol) gota a gota a 10°C, se añadió Et₂ y, después de 30 mn, la solución se evaporó a sequedad, se añadió Et₂O y se filtró un precipitado y se secó, dando 116 mg de compuesto 54A en forma de una sal HCl (MP = 160 °C / kofler).

El diastereoisómero B se disolvió en 5 mL de MeOH, se añadieron gota a gota 2 eq de HCl 4N en dioxano (114 μ L; 0.46 mmol) a 10°C, se añadió Et₂O y, después de 30 mn, la solución se evaporó a sequedad, se añadió Et₂O y se filtró un precipitado y se secó, dando 104 mg de compuesto 54B en forma de una sal HCl (P.F. =160°C / kofler).

El diastereoisómero C se disolvió en 5 mL de MeOH, se añadieron gota a gota 2 eq de HCl 4N en dioxano (128 μ L; 0.51 mmol) a 10°C, se añadió Et₂O y, después de 30 mn, la solución se evaporó a sequedad, se añadió Et₂O y se filtró un precipitado y se secó, dando 123 mg (rendimiento 17%) de compuesto 54C en forma de una sal HCl (P.F. =160°C / kofler).

El diastereoisómero C se disolvió en 5 mL de MeOH, se añadieron gota a gota 2 eq de HCl 4N en dioxano (106 μ L; 0.42 mmol) a 10°C, se añadió Et₂O y, después de 30 mn, la solución se evaporó a sequedad, se añadió Et₂O y se filtró un precipitado y se secó, dando 95 mg (rendimiento 13%) de compuesto 54D en forma de una sal HCl (P.F. =160°C / kofler).

PARTE ANALÍTICA

RMN

Experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance 500 equipado con un cabezal de sonda Bruker 5mm BBFOcon gradientes z y que opera a 500 MHz para el protón y 125 MHz para el carbono, o

utilizando un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 utilizando un bloqueo interno de deuterio y equipado con cabezal de sonda de resonancia doble inversa (^1H , ^{13}C , SEI) con gradientes z y que funciona a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se reseñan en partes por millón (ppm). Los valores de J se expresan en Hz.

- 5 LCMS (CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS/ESPECTROMETRÍA DE MASAS)
- Procedimiento general
- 10 La medición por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo usando una bomba de LC, una matriz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de los métodos que figura más adelante).
- 15 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (EM), que se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de la persona experta ajustar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.
- 20 Los compuestos se describen por sus tiempos de retención (R_t) e iones experimentales. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular reseñado corresponde a $[\text{M}+\text{H}]^+$ (molécula protonada) y/o $[\text{M}-\text{H}]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no sea directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl, etc.), el valor presentado es el obtenido para la masa de isótopo más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas al método utilizado.
- 25 De aquí en adelante, "SQD" significa Detector de Cuadrupolo Simple, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice puenteado, "HSS" Sílice de Alta Resistencia, "DAD" Detector de Matriz de Diodos.
- 30 Tabla 1a Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo T de la columna	Tiempo de funcionamiento
1	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm)	A: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 7mM / 5% CH_3CN , B: CH_3CN	84.2% de A durante 0.49 min, a 10.5% de A en 2.18 min, mantenido durante 1.94 min, de nuevo a 84.2% de A en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min.	0.343 ---- 40	6.2
2	Waters: Acquity® H-Class - DAD y SQD2™	Waters: BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm)	A: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 7mM / 5% CH_3CN , B: CH_3CN	84.2% de A a 10.5% de A en 2.18 min, mantenido durante 1.96 min, de nuevo a 84.2% de A en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min.	0.343 ---- 40	6.1
3	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y QDa	BEH®-C18 (1.7 μm , 2.1x100 mm)	A: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 7mM / 5% CH_3CN , B: CH_3CN	95% de A a 5% de A en 1 min, mantenido durante 1.6 min, de nuevo a 95% de A en 0.2 min, mantenido durante 0.5 min.	0.5 ---- 40	3.3

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo T de la columna	Tiempo de funcionamiento
4	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2	Waters BEH®C18 (1.7 µm, 2.1x50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	De 95% de A a 5% de A en 1 min, mantenido durante 1.6 min, de nuevo a 95% de A en 0.2 min, mantenido durante 0.5 min.	0.5 ---- 40	3.3
5	Agilent: 1200-DAD y MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 µm, 2 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH al 0.1% en agua, B: CF ₃ COOH al 0.05% en CH ₃ CN	100% de A durante 1 min, al 40% de A en 4 min, al 15% de A en 2.5 min, de nuevo al 100% de A en 2 min.	0.8 ---- 50	10
6	Agilent: 1200-DAD y MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 µm, 2 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH al 0.1% en agua, B: CF ₃ COOH al 0.05% en CH ₃ CN	90% de A durante 0.8 min, a 20% de A en 3.7 min, mantenido durante 3 min, de nuevo a 90% de A en 2 min.	0.8 ---- 50	10

PUNTOS DE FUSIÓN

5 Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (PF) con un DSC1 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto La temperatura máxima fue 300 °C; los valores son los valores pico.

10 Para varios compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con un banco caliente Kofler (indicado con (K)), que consiste en una placa calentada con gradiente de temperatura lineal, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

Tabla 1b Datos de LCMS y punto de fusión. N.º comp. significa número de compuesto; t_R significa tiempo de retención en min.

		Comp. N.º	P.f. (°C)	Rt (min)	Área %	UV	[M+H] ⁺	Aducto	LCMS Método
		I-13		1.46	88%		459.5		3
		3A		1.2			421.3		3
		3*	134°C (K)	2.75	100		421.1	479.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		4*	230°C (K)	2.74	100		421.1	479.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		I-1		1.24	93.84		374.4		3
		I-2		2.4	97.56		332	330	1
		I-3		1.12	100		330.1	328.1	3
		5*	244°C (K)	2.67	100		395.4	453.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
		5a		2.67	97.56		395.4	453.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
		B1A		2.35	100		387.1	445.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		B1B		2.35	100		387.1	445.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		I 10*		1.8	100		331.4	389.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
		I 11*		1.86	100		331.4	389.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
		10B*		2.32	100		454.4	512.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
		6	111.41 °C / -	3.3	96.53		433.2	491.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1

		Comp. N.º	P.f. (°C)	Rt (min)	Área %	UV	[M+H] ⁺	Aducto	LCMS Método
			27.83 J / g ^(a)						
		7A*	176°C (K)	3.11	98.39		457.1	515.3 [M+CH ₃ COO ⁻]; 455.2 [M+H ⁻]	1
		7B*	180°C (K)	3.1	100		457.1	515.3 [M+CH ₃ COO ⁻]; 455.1 [M+H ⁻]	1
		9A*	156°C (K)	3.15	97.46		449.1	507.3 [M+CH ₃ COO ⁻]; 447.1 [M+H ⁻]	1
		9B*	160°C (K)	3.15	100		449.1	507.4 [M+CH ₃ COO ⁻]; 447.6 [M+H ⁻]	1
		14		3.48	100		408.1	406.1	1
		I-8		1.39	98.28		431.4	489.3 [M+CH ₃ COO ⁻]	4
		I-12A		1.31	100		554.6	612.4 [M+CH ₃ COO ⁻]	3
		10A*	220°C (K)	2.43	100		454.2	512.5 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		10B*	205°C (K)	2.32	100		454.4	512.3 [M+CH ₃ COO ⁻]	4
		11		2.13	97.17		425.1	483.4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		11B*		2.1	96.63		425.1	483.4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		11A		2.1	98.27		425.1	483.4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		14A		2.37	98.19		417.1	475.4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		14B		2.38	98.13%		417.1	475.3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		12	94°C (K)	2.04	99.36		373.4	431.2 [M+CH ₃ COO ⁻]	2
		15	110°C (K)	3.48	100		408.1		1
		16*		3.04	99.85		435		6
		17*		3.18	99.05		464		5
		18*		3.01	99.96		465		6
		19*		2.83	99.84		435		6
		21*		3.72	99.01		451		5
		22*		2.93	99.19		451		6
		23*		3.00	99.85		435		6
		24*		3.56	99.93		385		5
		26*	156°C (K)	2.07	100		411	469.3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		27		2.02	97.57		455.2	513.4 M+CH ₃ COO ⁻]	[1
		28		2.28	98.25		425.1	483.3 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		29*		2.39	95.58		422.1	480.2 [M+CH ₃ COO ⁻]	1
		30		2.32	96.07		423.1	481.3 M+CH ₃ COO ⁻]	[1
		31*	184°C (K)	2.53	100		442.2	500.4 [M+CH ₃ COO ⁻]	1

ES 2 901 227 T3

		Comp. N.º	P.f. (°C)	Rt (min)	Área %	UV	[M+H] ⁺	Aducto	LCMS Método
		32*	190°C (K)	2.51	100		442.2	500.4 [M+CH3COO]-	1
		33*	200°C (K)	2.52	95.36		442.1	500.2 [M+CH3COO]-	1
		34*	188°C (K)	2.53	100		442.1	500.2 [M+CH3COO]-	1
		35*	193°C (K)	2.53	100		442.2	500.4 [M+CH3COO]-	1
		36*	208°C (K)	2.51	100		442.1	500.4 [M+CH3COO]-	1
		39*		2.26	100		482.2	540.5 [M+CH3COO-]	1
		Int. 42	92°C (K)	2.8	96.61		344	402.1 [M+CH3COO]-	1
		44		3.54	100		100		1
		49		2.33	72.15		478.2	536.6 [M+CH3COO]-	1
		50		3.13	95.25		465.2	523.4 [M+CH3COO]-	1
		52		2.67, 2.69	42.17, 56.50		444.2	502.4 [M+CH3COO]-	1
		53		2.86	95.8		506.2	564.5 [M+CH3COO-]	1
		54A	160C (K)	2.17	98.28		439.1	497.3 [M+CH3COO]-	1
		54B	160°C (K)	2.18	99.45		439.1	497.3 [M+CH3COO]-	1
		54C	178°C (K)	2.17	100		439.1	497.3 [M+CH3COO]-	1
		54D	160°C (K)	2.17	100		439.1	497.3 [M+CH3COO]-	1
		55*	110°C (K)		100		429.1	487.3	1
		57A*	150°C (K)	2.73	1.05		492.3	550.4 [M+CH3COO]-	1
		57B*		2.8	95.73		495.3	550.4 [M+CH3COO]-	1
		58A*		3.24	100		481.2	539.4 [M+CH3COO-]	1
		58B*		3.24	98.24		481.2	539.4 [M+CH3COO-]	1
		58A*		3.24	100		481.2	539.4 [M+CH3COO-]	1
		58B*		3.24	98.24		481.2	539.4 [M+CH3COO-]	1
		59A		3.32	97.49		477.2	535.3 [M+CH3COO]-	1
		59B		3.32	98.01		477.2	535.2 [M+CH3COO]-	1
		60A*		3.33	99.34		515.3	573.5 [M+CH3COO-]	1
		60B*		3.33	98.73		515.3	573.5 [M+CH3COO-]	1
		61*	110°C (K)	2.21	99.37		524.3	582.5 [M+CH3COO-]	1
		62*	130°C (K)	2.11	99.27		416.1	474.3 [M+ CH3COO-]	1
		63*		2.29	100		510.3	568.5 [M+ M+CH3COO-]	1
		65A		2.33	98.72		465.1	523.2 [M+CH3COO]-	1

		Comp. N.º	P.f. (°C)	Rt (min)	Área %	UV	[M+H] ⁺	Aducto	LCMS Método
		65B		2.33	99.22		465.1	523.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		65C		2.32	99.27		465.2	523.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		65D		2.33	98.61		465.1	523.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		66A		2.31	97.71		465.2	523.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		66B		2.31	97.51		465.2	523.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		66C		2.31	97.4		254.9	523.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		66D		2.31	97.49		465.2	523.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		67A	164°C (K)	3.11	100		435.1	493.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		67B	180°C (K)	3.37	100		435.1	493.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		68A*	134°C (K)	3.26	99.21		435.2	493.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		68B*	150°C (K)	3.26	99.36		435.2	493.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		68C		3.34	95.32		435.2	493.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		69		2.24	97.62		423.1	481.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
		I 17		1.22	99.06		511.1	569.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	
		I 28		1.32	98.42		582.3	640.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		I 34		0.87	87.31		430.4	488.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	1
		I 35*		0.92	85.27		465.5		3
(a) (25°C a 300°C/10°C min/40 µL Al) * significa sal hidrocloreuro									

MÉTODOS DE SFCMS

Procedimiento general para métodos SFC-MS.

5

La medición de SFC se realizó utilizando un sistema de cromatografía de fluidos Supercríticos Analítica (SFC) compuesto por una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un muestreador automático, un horno de columna, un detector de matriz de diodos equipado con una celda de flujo de alta presión de hasta 400 bares. Si se configura con un espectrómetro de masas (MS) el flujo desde la columna se lleva al (MS). Es parte del conocimiento de la persona experta ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

10

Tabla 2a. Métodos de SFC-EM analíticos (Flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos, contrapresión (BPR) en bares.

15

Código del método	columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de funcionamiento ----- BPR
1	columna Phenomenex Luxcellulose-2 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (+0.3% iPrNH ₂)	40% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 103

ES 2 901 227 T3

Código del método	columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de funcionamiento ----- BPR
2	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH	15% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 103
3	Columna Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (+0.3% iPrNH ₂)	20% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 103
4	Columna Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH (+0.3% iPrNH ₂)	10% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 103
5	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH	30% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 103
6	Phenomenex Lux celulosa 2 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (0.3% iPrNH ₂)	40% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
7	Phenomenex Lux celulosa 2 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0.3% iPrNH ₂)	30% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
8	Phenomenex Lux celulosa 2 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0.3% iPrNH ₂)	15% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
9	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH/iPrOH 50/50(0.3% iPrNH ₂)	30% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
10	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	B: MeOH(+0.3% iPrNH ₂)	20% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
11	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	B: MeOH(+0.3% iPrNH ₂)	30% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	4 ----- 105

Código del método	columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de funcionamiento ----- BPR
12	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH	30% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	6 ----- 103
13	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (0.3% iPrNH ₂)	10% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	6 ----- 105
14	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: IPOH	30% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 103
15	Daicel Chiralcel® OD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH(+0.3% iPrNH ₂)	25% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
16	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH/iPrOH 50/50(0.3% iPrNH ₂)	20% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	10 ----- 105
17	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH	30% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 103
19	Daicel Chiralpak® IC-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH(+0.3% iPrNH ₂)	40% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
20	Columna Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH	20% de B mantenido durante 3 min	3.5 ----- 35	6 ----- 103

Tabla 2b. Datos SFC-MS (orden de elución del isómero 'A' antes de 'B', 'B' antes de 'C', 'C' antes de 'D')

Co. N°	Área UV %	Isómero Orden de elución	SFCMS Método
I10*	100	A	1
I11*	100	B	1
I-8A	100	A	2
I-8B	99.56	B	2

Co. N°	Área UV %	Isómero Orden de elución	SFCMS Método
3*	99.72	A	3
4*	99.68	B	3
B1A	99.63	A	4
B1B	96.23	B	4
13A	100	A	5
13B	100	B	5
68A*	100	A	6
68B*	100	B	6
I20A	100	A	8
I20B	98.8	B	8
34*	100	A y D	9
33*	100	B y C	9
57*	100	A	10
57B*	100	B	10
59A	100	A	11
59B	100	B	11
65A	100	A	12
65B	100	B	12
65C	100	C	12
65D	100	D	12
I21A	100	A	13
I21B	100	B	13
58A*	100	A	1
58B*	99.73	B	1
I 22A	100	A	14
I 22B	99.04	B	14
60A*	99.84	A	15
60B*	98.01	B	15
66A	100	A	16
66B	100	B	16
66C	99.05	C	16
66D	100	D	16
31*	100	A	17
32*	99.60	B	17
35*	98.64	A	17
36*	100	B	17
54A	100	A	19
54B	99.18	B	19
54C	100	C	20
54D	100	D	20
* significa sal hidrocloreuro			

ROTACIÓN ÓPTICA (RO)

La rotación óptica se mide con un polarímetro 341 de Perkin Elmer. La luz polarizada se hace pasar a través de una muestra con una longitud de recorrido de 1 decímetro y una concentración de la muestra de 0.2 a 0.4 gramos por cada 100 mililitros. Se pesan 2 a 4 mg del producto en el vial, luego se disuelve con 1 a 1.2 ml de disolvente para espectroscopia (DMF, por ejemplo). La celda se llena con la disolución y se coloca en el polarímetro a una temperatura de 20°C. La RO se lee con una precisión de 0.004°.

Cálculo de la concentración: peso en gramos x 100/volumen en ml

$[\alpha]_D^{20}$: (rotación de lectura x 100) / (1.000 dm x concentración).

^d es la línea D de sodio (589 nanómetros) a menos que se especifique otra longitud de onda.

Tabla 3. Datos de RO: disolvente: DMF; temperatura: 20 °C; "conc." significa concentración (g/100 ml); "RO" significa rotación óptica.

Comp. N.º	OR (°)	Longitud de onda (nm)	Conc.
5*	+3.85	546	0.286
I10*	+42.01	365	0.288
I11*	-45.2	365	0.25
I-8A	+4.78	589	0.293
I-8B	-4.95	589	0.364
B1A	-3.73	589	0.295
B1B	-4.81	589	0.27
3*	+59.08	365	0.303
4*	-60.56	365	0.284
11B	-5.76	589	0.243
11A	+4.94	589	0.324
13A	+3.19	589	0.313
13B	-4.66	589	0.279
68A*	+72.79	365	0.294
68B*	-68.05	365	0.266
57A*	+13.67	589	0.300
57B*	-18.21	589	0.280
59A	+8.33	589	0.264
59B	-14.17	589	0.247
34*	-25	589	0.260
33*	+18.04	589	0.388
65A	-20	589	0.260
65B	-21.72	589	0.244
65C	+10.74	589	0.242
65D	+11.34	589	0.238
58A*	+5.81	589	0.241
58B*	-6.67	589	0.285
60A*	+22.87	589	0.328
60B*	-23.36	589	0.274
52	-8.98	589	0.245
66A	-10.81	589	0.259
66B	-14.16	589	0.219

Comp. N.º	OR (º)	Longitud de onda (nm)	Conc.
66C	+8.27	589	0.266
66D	+4.03	589	0.248
31*	+13.97	589	0.315
32*	+26.85	589	0.365
35*	-15.16	589	0.31
36*	-26.87	589	0.335
54A	-46.38	589	0.345
54B	+16.99	589	0.312
54C	+49.15	589	0.352
54D	-24.35	589	0.382
26*	+46.24	365	0.279
* significa sal hidrocloreuro			

PARTE FARMACOLÓGICA

1) Ensayo de polarización de fluorescencia Menina/MLL

A una placa de microtitulación de color negro de 384 pocillos sin unión a la superficie, se añadieron 50 nL de compuesto de ensayo 160X en DMSO y 4 µL de menina 2X en tampón de ensayo (Tris·HCl 40 mM, pH 7.5, NaCl 50 mM, DTT 1 mM y Tween 20 al 0.001%). Después de la incubación del compuesto de ensayo y menina durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 4 µL de péptido FITC-MBM1 2X (FITC-β-alanina-SARWRFPARPGT-NH₂) en el tampón de ensayo, la placa de microvaloración se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y las mezclas de ensayo se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. La cantidad relativa de complejo de menina FITC-MBM1 presente en una mezcla de ensayo se determina midiendo la polarización de fluorescencia (FP) de la etiqueta FITC con un lector de placas BMG Pherastar (por ejemplo, 485 nm/em. 520 nm) a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de reactivos en el ensayo de unión son menina 100 nM, péptido FITC-MBM1 5 nM y DMSO al 0,625% en tampón de ensayo. La titulación dosis-respuesta de compuestos de ensayo se realizan utilizando un esquema de dilución en serie triple, partiendo de 31 µM.

Las potencias de compuesto se determinaron calculando primero el % de inhibición en cada concentración de compuesto de acuerdo con la ecuación 1:

$$\% \text{ de inhibición} = ((HC - LC) - (FP^{\text{compuesto}} - LC)) / (HC - LC) * 100 \quad (Ec. 1)$$

En que LC y HC son los valores de FP del ensayo en presencia o ausencia de una concentración de saturación de un compuesto que compite con FITC-MBM1 por unirse a menina, y $FP^{\text{compuesto}}$ es el valor de FP medido en presencia del compuesto de ensayo. Los valores FP de HC y LC representan un promedio de al menos 16 repeticiones por placa. Para cada compuesto de ensayo, los valores de % de inhibición se representan frente al logaritmo de la concentración del compuesto de ensayo, y el valor de C_{50} derivado del ajuste de estos datos a la ecuación 2:

$$\% \text{ de inhibición} = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\log C_{50} - \log[\text{comp}]) * h)}) \quad (Ec. 2)$$

En que Inferior y Superior son las asíntotas superior e inferior de la curva de dosis-respuesta respectivamente, C_{50} es la concentración de compuesto que proporciona una inhibición de la señal del 50% y h es el coeficiente de Hill.

2) Ensayo homogéneo de fluorescencia de resolución en el tiempo (HTRF) de Menina/MLL

A una placa de microtitulación de color blanco de 384 pocillos no tratada se añadieron 40 nL de compuesto de ensayo 200X en DMSO y 4 µL de menina marcada con quelato de terbio 2X (véase a continuación para su preparación) en tampón de ensayo (Tris·HCl 40 mM, pH 7.5, NaCl 50 mM), DTT 1 mM y Pluronic F-127 al 0.05%). Después de la incubación del compuesto de ensayo y menina marcada con quelato de terbio durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 4 µL de péptido FITC-MBM1 2X (FITC-β-alanina-SARWRFPARPGT-NH₂) en el tampón de ensayo, la placa de microvaloración se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y las mezclas de ensayo se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. La cantidad relativa de complejo de menina FITC-MBM1 presente en una mezcla de ensayo se determina midiendo la fluorescencia homogénea de tiempo resuelto (HTRF) del par fluoróforo de terbio/FITC donante/aceptor utilizando un lector de placas BMG Pherastar (por ejemplo, 337 nm/terbio em. 490 nm/FITC em. 520 nm) a temperatura ambiente. El grado de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (el valor HTRF) se expresa como la relación de las intensidades de emisión de fluorescencia del FITC y fluoróforos de

terbio ($F_{520\text{ nm}}/F_{490\text{ nm}}$). Las concentraciones finales de reactivos en el ensayo de unión son menina marcada con quelato de terbio 100 pM, péptido FITC-MBM1 75 nM y DMSO al 0.5 % en tampón de ensayo. Las titulaciones dosis-respuesta de compuestos de ensayo se realizan utilizando un esquema de dilución en serie triple, partiendo típicamente de 25 μM .

Las potencias compuestas se determinaron calculando primero el % de inhibición en cada concentración de compuesto de acuerdo con la ecuación 1:

$$\% \text{ de inhibición} = ((\text{HC} - \text{LC}) - (\text{HTRF}^{\text{compuesto}} - \text{LC})) / (\text{HC} - \text{LC}) * 100 \quad (\text{Ec. 1})$$

En que LC y HC son los valores de HTRF del ensayo en presencia o ausencia de una concentración de saturación de un compuesto que compite con FITC-MBM1 por unirse a menina, y $\text{HTRF}^{\text{compuesto}}$ es el valor de HTRF medido en presencia del compuesto de ensayo. Los valores HTRF de HC y LC representan un promedio de al menos 16 repeticiones por placa. Para cada compuesto de ensayo, los valores de % de inhibición se representan frente al logaritmo de la concentración del compuesto de ensayo, y el valor de C_{50} derivado del ajuste de estos datos a la ecuación 2:

$$\% \text{ de inhibición} = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\log C_{50} - \log[\text{comp}]) * h))} \quad (\text{Ec. 2})$$

En que Inferior y Superior son las asíntotas superior e inferior de la curva de dosis-respuesta respectivamente, C_{50} es la concentración de compuesto que proporciona una inhibición de la señal del 50% y h es el coeficiente de Hill.

Preparación de marcaje con criptato de terbio de menina: Menina (a.a. 1-610-marca de 6xhis) se marcó con criptato de terbio de la siguiente manera. Se intercambió el tampón de 2 mg de menina a solución salina tamponada con fosfato 1x. Se incubó menina 16 μM con un exceso molar de 4 veces de NHS-criptato de terbio (Cisbio Bioassays, Bedford, MA) durante 2 horas a temperatura ambiente. La proteína marcada se purificó del marcador libre ejecutando la reacción sobre una columna Superdex 200 Increase 10/300 GL a 0.75 ml/min. Se recogieron las fracciones de pico, se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80 °C.

Secuencia de la proteína MENINA (SEQ ID NO: 1):

MGLKAAQKTLFPLRSIDVVRLFAAELGREEDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNV
PELTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRE
LVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVH
LALSEDHAWVVFPGNQEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDR
KMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELE
PTPGRPDPLTYLHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVI
QDYNCREDEEIIYKEFFEYVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQD
PECFALLRFYDGIKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEA
AEAEPPWGEEAREGRRRGRPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGA VSGPPRKPPGTV
AGTARGPEGGSTAQVPAPAAASPPPEGPVLT FQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLT
AQSQVQMKKQKVSTPSDYTL SFLKRQRKGLHHHHHH

3) Ensayo de proliferación

El efecto anti-proliferativo de los compuestos de ensayo inhibidores de la interacción menina/proteína MLL/proteína se evaluó en líneas celulares de leucemia humana. Las líneas celulares MV-4-11 y MOLM14 albergan translocaciones MLL y expresan las proteínas de fusión MLL MLL-AF4 y MLL-AF9, respectivamente, así como la proteína natural del segundo alelo. Por lo tanto, las líneas celulares reorganizadas MLL MV-4-11 y MOLM14 exhiben firmas de expresión del gen *HOXA/MEIS1* similares a células madre. K562 se utilizó como una línea celular de control que contiene dos alelos de tipo salvaje *MLL* con el fin de excluir compuestos que muestran efectos citotóxicos generales.

MV-4-11 y MOLM14 se cultivaron en RPMI-1640 (Sigma Aldrich) complementado con suero bovino fetal al 10% (HyClone), L-glutamina 2 mM (Sigma Aldrich) y 50 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicina (Gibco). K562 se propagó en RPMI-1640 (Sigma Aldrich) complementado con suero bovino fetal al 20% (HyClone), L-glutamina 2 mM (Sigma Aldrich) y 50 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicina (Gibco). Las células se mantuvieron en 0.3 - 2.5 millones de células por ml durante el cultivo y el número de pases no superó los 25.

Con el fin de evaluar los efectos anti-proliferativos, se sembraron 1,500 células MV-4-11, 300 MOLM14 o 750 K562 en 200 μl de medio por pocillo en placas de fijación ultra bajas de 96 pocillos de fondo redondo (Costar, número de catálogo 7007). Los números de siembra de células se eligieron en base a las curvas de crecimiento para asegurar un crecimiento lineal a lo largo del experimento. Los compuestos de ensayo se añadieron a diferentes concentraciones y el contenido de DMSO se normalizó al 0.3%. Las células se incubaron durante 8 días a 37°C y 5% de CO_2 . El crecimiento tipo esferoide se monitorizó en tiempo real mediante imágenes de células vivas (IncuCyteZOOM,

Essenbio, objetivo 4x) adquiriendo una imagen cada cuatro horas durante 8 d. La confluencia (%) como medida del tamaño de esferoides se determinó utilizando una herramienta de análisis integrada.

Para determinar el efecto acumulativo de los compuestos de ensayo a lo largo del tiempo, se calculó el área bajo la curva (AUC) en una gráfica de confluencia en función del tiempo. La confluencia al comienzo del experimento ($t = 0$) se usó como valor de referencia para el cálculo del AUC.

Los valores de CI_{50} absolutos se calcularon se acuerdo con el siguiente procedimiento:

$$\% \text{ Control} = (AUC \text{ muestra}/AUC \text{ control}) \times 100$$

AUC control = AUC media de los valores de control (células sin compuesto/DMSO como control del vehículo)

Se aplicó un ajuste de curva no lineal utilizando el método de ajuste de mínimos cuadrados (ordinario) a la gráfica del % de control frente a la concentración de compuesto. En base a esto, se calculó el valor de CI_{50} absoluto (la mitad de la concentración inhibitoria máxima del compuesto de ensayo que causa un efecto anti-proliferativo del 50% en relación con el vehículo de control).

Tabla 4. Datos biológicos del ensayo de polarización de la fluorescencia (FP) de menina (1), ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTRF) de menina/MLL (2) y ensayo de proliferación (3).

NT: no testado

NT: no testado					
Co. Nº	(1) Ensayo FP de menina (CI_{50} (μM))	(2) Ensayo HTRF de menina (CI_{50} (nM))	(3) Ensayo esférico MV-4-11 (CI_{50} (μM))	(3) Ensayo esferoide MOLM14 (CI_{50} (μM))	(3) Ensayo esferoide K562
B1A	0.054	50	2.5	11.3	NT
B1B	0.44	788	8.9	>15	NT
3	0.038	14	0.44	3.1	9.7
4	0.23	330	2.9	7.6	8.8
5	6.36	9532	NT	NT	NT
5a	6.15	8285	NT	NT	NT
6	NT	60	2.2	NT	NT
7	NT	55	1.6	NT	NT
8	NT	64	1.6	NT	NT
9	NT	36	1.4	NT	NT
10B	NT	1315	5.0	14.2	NT
11	NT	69	2.0	NT	NT
10A	NT	1532	NT	NT	NT
9A	NT	548	NT	NT	NT
9B	NT	22	0.9	NT	NT
11B	NT	1469	NT	NT	NT
11A	NT	55	1.6	NT	NT
12	NT	5790	NT	NT	NT
13A	NT	5269	NT	NT	NT
13B	NT	2456	NT	NT	NT
14A	NT	4468	NT	NT	NT
14B	NT	767	NT	NT	NT
15	NT	606	NT	NT	NT
16	NT	21	0.8	4.9	NE
17	NT	33	1.3	NT	NT
18	NT	563	4.7	NT	NT
19	NT	41	2.0	NT	NT
21	NT	97	1.0	6.1	NT
22	NT	78	2.5	9.9	NT

ES 2 901 227 T3

NT: no testado					
Co. Nº	(1) Ensayo FP de menina (Cl ₅₀ (µM))	(2) Ensayo HTRF de menina (Cl ₅₀ (nM))	(3) Ensayo esférico MV-4-11 (Cl ₅₀ (µM))	(3) Ensayo esferoide MOLM14 (Cl ₅₀ (µM))	(3) Ensayo esferoide K562
23	NT	150	3.1	9.4	NT
24	NT	53	1.2	NT	NT
26	NT	27	NT	NT	NT
27	NT	NT	NT	NT	NT
28	NT	149	3.4	NT	NT
29	NT	40	2.1	NT	NT
30	NT	186	4.45	NT	NT
31	NT	34	1.4	NT	NT
32	NT	758	NT	NT	NT
33	NT	27	2	NT	NT
34	NT	216	3.2	NT	NT
35	NT	1012	NT	NT	NT
36	NT	170	2.5	NT	NT
39	NT	852	NT	NT	NT
44	NT	137	4.3	NT	NT
49	NT	45	1.1	NT	NT
50	NT	185	2.3	NT	NT
52	NT	20820	NT	NT	NT
53	NT	204	2.1	NT	NT
54A	NT	11888	NT	NT	NT
54B	NT	13225	NT	NT	NT
54C	NT	1488	NT	NT	NT
54D	NT	6764	NT	NT	NT
55	NT	227	NT	NT	NT
56	NT	724	NT	NT	NT
57A	NT	194	2.8	NT	NT
57B	NT	222	4.4	NT	NT
58A	NT	1552	NT	NT	NT
58B	NT	888	NT	NT	NT
59A	NT	709	NT	NT	NT
59B	NT	1150	NT	NT	NT
60A	NT	493	5.5	NT	NT
60B	NT	295	2.4	NT	NT
61	NT	181	NT	NT	NT
62	NT	724	NT	NT	NT
63	NT	369	NT	NT	NT
65A	NT	3496	NT	NT	NT
65B	NT	284	4.3	NT	NT
65C	NT	686	NT	NT	NT
65D	NT	8694	NT	NT	NT
66A	NT	7437	NT	NT	NT
66B	NT	164	3.8	NT	NT
66C	NT	5378	NT	NT	NT
66D	NT	880	NT	NT	NT
67A	NT	396	3.6	NT	NT
67B	NT	348	3.7	NT	NT

NT: no testado					
Co. Nº	(1) Ensayo FP de menina (Cl ₅₀ (µM))	(2) Ensayo HTRF de menina (Cl ₅₀ (nM))	(3) Ensayo esférico MV-4-11 (Cl ₅₀ (µM))	(3) Ensayo esferoide MOLM14 (Cl ₅₀ (µM))	(3) Ensayo esferoide K562
68A	NT	103	1.9	NT	NT
68B	NT	522	NT	NT	NT
68C	NT	282	4.4	7.7	NT
69	NT	598	NT	NT	NT
NT: no testado					

LISTA DE SECUENCIAS

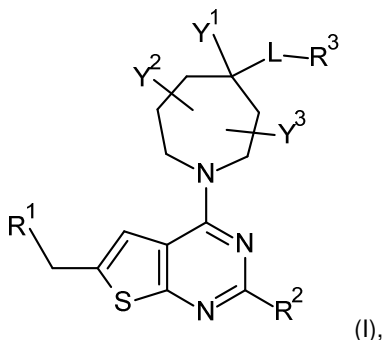
- 5
- <110> Janssen Pharmaceutica NV
- <120> INHIBIDORES DE AZEPANO DE LA INTERACCIÓN MENINA-MLL
- <130> JAB6100
- <160> 1
- 10
- <170> BiSSAP 1.3.6
- <210> 1
- <211> 616
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 15
- <220>
- <223> Secuencia de proteína MENINA con etiqueta His
- <400> 1

Met	Gly	Leu	Lys	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Leu	Phe	Pro	Leu	Arg	Ser	Ile
1			5					10					15		
Asp	Asp	Val	Val	Arg	Leu	Phe	Ala	Ala	Glu	Leu	Gly	Arg	Glu	Glu	Pro
		20					25					30			
Asp	Leu	Val	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Leu	Gly	Phe	Val	Glu	His	Phe	Leu
	35					40					45				
Ala	Val	Asn	Arg	Val	Ile	Pro	Thr	Asn	Val	Pro	Glu	Leu	Thr	Phe	Gln
	50				55					60					
Pro	Ser	Pro	Ala	Pro	Asp	Pro	Pro	Gly	Gly	Leu	Thr	Tyr	Phe	Pro	Val
65				70				75						80	
Ala	Asp	Leu	Ser	Ile	Ile	Ala	Ala	Leu	Tyr	Ala	Arg	Phe	Thr	Ala	Gln
		85						90				95			
Ile	Arg	Gly	Ala	Val	Asp	Leu	Ser	Leu	Tyr	Pro	Arg	Glu	Gly	Gly	Val
	100					105						110			
Ser	Ser	Arg	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Val	Ser	Asp	Val	Ile	Trp	Asn	Ser
	115					120					125				
Leu	Ser	Arg	Ser	Tyr	Phe	Lys	Asp	Arg	Ala	His	Ile	Gln	Ser	Leu	Phe
	130				135					140					
Ser	Phe	Ile	Thr	Gly	Thr	Lys	Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Val	Ala	Phe	Ala
145			150					155						160	
Val	Val	Gly	Ala	Cys	Gln	Ala	Leu	Gly	Leu	Arg	Asp	Val	His	Leu	Ala
		165						170				175			
Leu	Ser	Glu	Asp	His	Ala	Trp	Val	Val	Phe	Gly	Pro	Asn	Gly	Glu	Gln
	180					185						190			
Thr	Ala	Glu	Val	Thr	Trp	His	Gly	Lys	Gly	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Gly
	195					200					205				
Gln	Thr	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Ala	Glu	Arg	Ser	Trp	Leu	Tyr	Leu	Lys
	210				215					220					
Gly	Ser	Tyr	Met	Arg	Cys	Asp	Arg	Lys	Met	Glu	Val	Ala	Phe	Met	Val
225				230					235					240	
Cys	Ala	Ile	Asn	Pro	Ser	Ile	Asp	Leu	His	Thr	Asp	Ser	Leu	Glu	Leu
		245						250				255			
Leu	Gln	Leu	Gln	Gln	Lys	Leu	Leu	Trp	Leu	Leu	Tyr	Asp	Leu	Gly	His
	260					265						270			
Leu	Glu	Arg	Tyr	Pro	Met	Ala	Leu	Gly	Asn	Leu	Ala	Asp	Leu	Glu	Glu
	275					280					285				
Leu	Glu	Pro	Thr	Pro	Gly	Arg	Pro	Asp	Pro	Leu	Thr	Leu	Tyr	His	Lys
	290				295					300					
Gly	Ile	Ala	Ser	Ala	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Glu	His	Ile	Tyr	Pro
305				310					315					320	
Tyr	Met	Tyr	Leu	Ala	Gly	Tyr	His	Cys	Arg	Asn	Arg	Asn	Val	Arg	Glu

				325					330					335	
Ala	Leu	Gln	Ala	Trp	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Val	Ile	Gln	Asp	Tyr	Asn
			340					345					350		
Tyr	Cys	Arg	Glu	Asp	Glu	Glu	Ile	Tyr	Lys	Glu	Phe	Phe	Glu	Val	Ala
		355					360					365			
Asn	Asp	Val	Ile	Pro	Asn	Leu	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu
		370				375				380					
Ala	Gly	Glu	Glu	Arg	Pro	Gly	Glu	Gln	Ser	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Gln
385					390					395					400
Gly	Ser	Ala	Leu	Gln	Asp	Pro	Glu	Cys	Phe	Ala	His	Leu	Leu	Arg	Phe
				405					410					415	
Tyr	Asp	Gly	Ile	Cys	Lys	Trp	Glu	Glu	Gly	Ser	Pro	Thr	Pro	Val	Leu
		420					425					430			
His	Val	Gly	Trp	Ala	Thr	Phe	Leu	Val	Gln	Ser	Leu	Gly	Arg	Phe	Glu
		435				440					445				
Gly	Gln	Val	Arg	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Val	Ser	Arg	Glu	Ala	Glu	Ala
	450				455					460					
Ala	Glu	Ala	Glu	Glu	Pro	Trp	Gly	Glu	Glu	Ala	Arg	Glu	Gly	Arg	Arg
465					470					475					480
Arg	Gly	Pro	Arg	Arg	Glu	Ser	Lys	Pro	Glu	Glu	Pro	Pro	Pro	Pro	Lys
				485					490					495	
Lys	Pro	Ala	Leu	Asp	Lys	Gly	Leu	Gly	Thr	Gly	Gln	Gly	Ala	Val	Ser
		500					505					510			
Gly	Pro	Pro	Arg	Lys	Pro	Pro	Gly	Thr	Val	Ala	Gly	Thr	Ala	Arg	Gly
		515					520					525			
Pro	Glu	Gly	Gly	Ser	Thr	Ala	Gln	Val	Pro	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro
	530				535					540					
Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Leu	Thr	Phe	Gln	Ser	Glu	Lys	Met	Lys	Gly
545					550					555					560
Met	Lys	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Thr	Lys	Ile	Asn	Ser	Ser	Ala	Ile	Lys
				565					570					575	
Leu	Gln	Leu	Thr	Ala	Gln	Ser	Gln	Val	Gln	Met	Lys	Lys	Gln	Lys	Val
			580					585					590		
Ser	Thr	Pro	Ser	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ser	Phe	Leu	Lys	Arg	Gln	Arg	Lys
		595					600					605			
Gly	Leu	His	His	His	His	His	His								
	610					615									

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o un tautómero o una forma estereoisomérica de mismo, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2F , CHF_2 y CF_3 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH_3 ;

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; y alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, fenilo, $-OR^{1Y}$ y $-NR^{2Y}R^{2YY}$; en donde

R^{1Y} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{3Y}$ y $-NR^{1Y}R^{2Y}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{2Y} y R^{2YY} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{3Y}$ y $-NR^{1Y}R^{2Y}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

Y^2 e Y^3 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; OH; NH_2 ; $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; alquilo C_{1-6} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN, $-OR^{3Y}$ y $-NR^{4Y}R^{4YY}$; con la condición de que cuando Y^2 e Y^3 sean ambos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, y uno de Y^2 o Y^3 sea OH o NH_2 , entonces el otro Y^3 o Y^2 es H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y -CN, o alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{3Y}$ y $-NR^{4Y}R^{4YY}$; en donde

R^{3Y} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y

$-C(=O)NR^{4Y}R^{5Y}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{6Y}$ y $-NR^{4Y}R^{5Y}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{4Y} y R^{4YY} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, -CN y $-C(=O)NR^{1Y}R^{2Y}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{6Y}$ y $-NR^{4Y}R^{5Y}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{1Y} , R^{2Y} , R^{3Y} , R^{4Y} , R^{5Y} y R^{6Y} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

--L- R^3 se selecciona de (a), (b), (c), (d) o (e):

(a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C_{2-6} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1a}$ y $-NR^{2a}R^{2aa}$, en donde R^{1a} , R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo; con la condición de que cuando R^{1A} sea hidrógeno, entonces Y^1 no es hidrógeno; o

(b) L se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^B)-$, $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB}-$ y $-(NR^B)-CHR^{1B}-CHR^{2B}-$; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbobicíclico saturado de 7 a 10 miembros; en donde

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y $-CN$; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1b}$ y $-NR^{2b}R^{2bb}$; en donde R^{1b} , R^{2b} y R^{2bb} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo;

R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; $-C(=O)NR^{3B}R^{3BB}$; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo, Het¹ y $-CN$; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{4B}$ y $-NR^{5B}R^{5BB}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y R^{1BB} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; o R^{1B} y R^{1BB} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{2B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; $-OR^{6B}$; $-NR^{7B}R^{7BB}$; $-C(=O)NR^{8B}R^{8BB}$; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^{4B}$ y $-NR^{5B}R^{5BB}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{3B} , R^{3BB} , R^{4B} , R^{5B} , R^{5BB} , R^{6B} , R^{7B} , R^{7BB} , R^{8B} y R^{8BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$ y $-C(=O)NR^{9B}R^{9BB}$; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{10B}$ y $-NR^{11B}R^{11BB}$; en donde

R^{9B} , R^{9BB} , R^{10B} , R^{11B} y R^{11BB} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

(c) $-L-R^3$ se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^C)-CHR^{1C}-CO_2R^{2C}$; $-N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC}$; $-N(R^C)-COR^{5C}$; $-N(R^C)-SO_2-NR^{6C}R^{6CC}$; en donde

R^C se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo y $-CN$; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{1c}$ y $-NR^{2c}R^{2cc}$;

R^{1C} y R^{3C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno; $-C(=O)NR^{3c}R^{3cc}$; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, fenilo, Het¹ y $-CN$; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{4c}$ y $-NR^{5c}R^{5cc}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{4C} y R^{6C} se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $NR^{6c}R^{6cc}$, Ar y Het¹;

R^{2C} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Ar o Het¹; Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbobicíclico saturado, de 7 a 10 miembros;

R^{5C} se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con $-NR^{2c}R^{2cc}$, Ar o Het¹; Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbobicíclico saturado, de 7 a 10 miembros; en donde

R^{1c} , R^{2c} , R^{2cc} , R^{3c} , R^{3cc} , R^{4c} , R^{5c} y R^{5cc} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R^{6c} y R^{6cc} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-NHCalquilo C_{1-4}$ y ciclopropilo; y

R^{4CC} y R^{6CC} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Ar o Het¹; Ar; Het¹; Het²; y un sistema espirocarbobicíclico saturado, de 7 a 10 miembros; o R^{4C} y R^{4CC} , o R^{6C} y R^{6CC} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un Het² enlazado a N; o

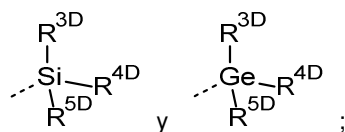
(d) L se selecciona de $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-$ y $-N(R^D)-CR^{1D}R^{1DD}-CR^{2D}R^{2DD}-$; en donde

R^D se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y $-CN$; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de $-OR^{1d}$ y $-NR^{2d}R^{2dd}$; en donde

R^{1d} , R^{2d} y R^{2dd} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^{1D} , R^{1DD} , R^{2D} y R^{2DD} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

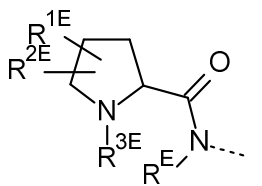
R^3 se selecciona del grupo que consiste en



en donde

R^{3D} , R^{4D} y R^{5D} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-6} , o un sustituyente $-NH_2$; o

(e) $-L-R^3$ es



en donde

R^E se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{1E} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo C_{1-4} ; y

R^{2E} se selecciona del grupo que consiste en fluoro, $-O$ alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro; o R^{1E} y R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de oxígeno; y

R^{3E} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o un sustituyente $-CN$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{4E}$ y $-NR^{5E}R^{5EE}$; en donde

R^{4E} , R^{5E} y R^{5EE} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$ y $-C(=O)NR^{6E}R^{6EE}$; alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{7E}$ y $-NR^{8E}R^{8EE}$; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde

R^{6E} , R^{6EE} , R^{7E} , R^{8E} y R^{8EE} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

y donde

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$, $-C(=O)NR^5R^5$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ y $-C(=O)NR^8R^8$;

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 4- o 5-tiazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ y $-C(=O)NR^8R^8$; y

Het² es un heterociclilo no aromático, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-OR^4$, $-NR^5R^5$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-CN$, $-OR^6$, $-NR^7R^7$ y $-C(=O)NR^8R^8$;

en donde

R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 , R^7 , R^8 y R^8 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fluoro y $-C(=O)NR^9R^9$; y alquilo C_{2-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{10}$ y $-NR^{11}R^{11}$; en donde

R^9 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; y heterociclilo no aromático, de 4 a 7 miembros, enlazado a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es CF₃;
R² es hidrógeno;
Y¹ es hidrógeno;
Y² e Y³ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
--L-R³ se selecciona de (a), (b), (c) o (e):

(a) --L-R³ es -NHR^{1A}, en donde R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro; y alquilo C₂₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{1a} y -NR^{2a}R^{2aa}, en donde R^{1a}, R^{2a} y R^{2aa} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; o

(b) L se selecciona del grupo que consiste en -N(R^B)- y -N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB};

y R³ se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; y Het²; en donde

R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un fenilo; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{1b} y -NR^{2b}R^{2bb}; en donde

R^{1b}, R^{2b} y R^{2bb} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R^{1BB} es hidrógeno; o

(c) --L-R³ se selecciona del grupo que consiste en -N(R^C)-CHR^{3C}-CONR^{4C}R^{4CC} y -N(R^C)-COR^{5C}; en donde

R^C es hidrógeno;

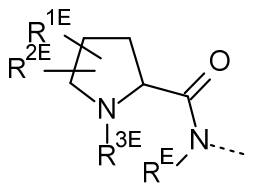
R^{3C} es alquilo C₁₋₄;

R^{4C} es hidrógeno;

R^{5C} es Het²; y

R^{4CC} es alquilo C₁₋₄; o

(e) --L-R³ es



en donde

R^E es hidrógeno;

R^{1E} y R^{2E} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C₃₋₅; y

R^{3E} es hidrógeno;

y donde

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OR⁴, -C(=O)NR⁵R^{5'} y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR⁶ y -NR⁷R^{7'};

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, piridazinilo y pirazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente -OR⁶; y

Het² es un heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes alquilo C₁₋₄; en donde

R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷ y R^{7'} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- R^1 es CF_3 ;
 R^2 es hidrógeno;
 Y^1 es hidrógeno;
 Y^2 e Y^3 son hidrógeno;
 5 --L- R^3 se selecciona de (a) o (b):
- (a) --L- R^3 es $-NHR^{1A}$, en donde R^{1A} es alquilo C_{1-6} ; o
 (b) L es $-N(R^B)-CR^{1B}R^{1BB-}$;
- 10 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; y Het²; en donde
 R^B es hidrógeno;
 R^{1B} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1BB} es hidrógeno;
- 15 y donde
 Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-4} ;
 Het¹ es pirazolilo; y
 Het² es un heterociclilo no aromático; en particular 3-azetidínilo.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 --L- R^3 es (a).
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 --L- R^3 es (b).
- 25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 --L- R^3 es (c).
- 30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 --L- R^3 es (d).
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 --L- R^3 es (e).
- 35 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 40 10. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 9, que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso como un medicamento.
- 45 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en la prevención o el tratamiento de cáncer, síndrome mielodisplásico (MDS) y diabetes.
- 50 13. El compuesto o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el cáncer se selecciona de leucemias, mieloma o un cáncer de tumor sólido, tal como cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de hígado, melanoma y glioblastoma.
- 55 14. El compuesto o una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la leucemia se selecciona de leucemias agudas, leucemias crónicas, leucemias mieloides, leucemias mielógenas, leucemias linfoblásticas, leucemias linfocíticas, leucemias mielógenas agudas (AML), leucemias mielógenas crónicas (CML), leucemias linfoblásticas agudas (ALL), leucemias linfoblásticas crónicas (CLL), leucemias prolinfocíticas de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular de gran tamaño, leucemia de células pilosas (HCL), leucemias reorganizadas con MLL, leucemias MLL-PTD, leucemias MLL amplificadas, leucemias MLL-positivas y leucemias que exhiben firmas de expresión del gen *HOX/MEIS1*.