

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 316**

51 Int. Cl.:

C07D 519/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2017 PCT/EP2017/073001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018 WO18050684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2017 E 17768750 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 3512858**

54 Título: **Inhibidores bicíclicos fusionados de interacción de MENIN-MLL**

30 Prioridad:

14.09.2016 US 201662394291 P

05.10.2016 EP 16192424

07.07.2017 EP 17180228

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

19.04.2024

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 y

PATRICK, AARON NATHANIEL

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 966 316 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 bicíclicos fusionados de interacción de MENIN-MLL

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

Los reordenamientos cromosómicos que afectan al gen de la leucemia de linaje mixto (*MLL*; *MLL1*; *KMT2A*) dan como resultado leucemias agudas agresivas en todos los grupos de edad y aún representan principalmente enfermedades incurables enfatizando la necesidad urgente de nuevos enfoques terapéuticos. Las leucemias agudas que albergan estas translocaciones cromosómicas de *MLL* representan como enfermedad linfocítica, mielocítica o bifenotípica y constituyen el 5 al 10 % de leucemias agudas en adultos y aproximadamente el 70 % en lactantes (Marschalek, Br J Haematol 2011. 152(2), 141-54; Tomizawa y col., Pediatr Blood Cancer 2007. 49(2), 127-32).

La 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 las células B en desarrollo, aunque su actividad histona metiltransferasa es prescindible para la hematopoyesis (Mishra y col., Cell Rep 2011. 7(4), 1239-47).

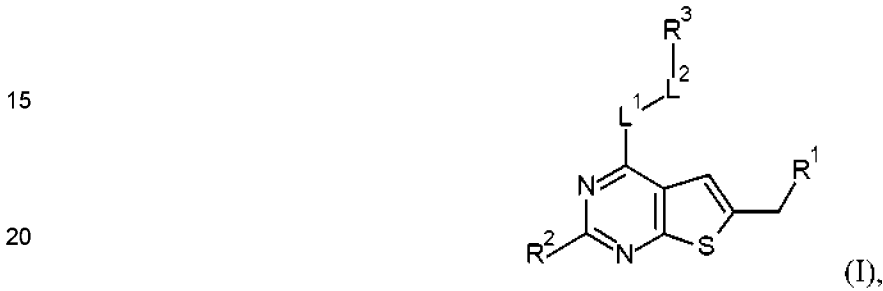
Se ha informado de la fusión de MLL con más de 60 parejas diferentes hasta la fecha y se ha asociado a la formación/progresión de leucemia (Meyer y col., Leukemia 2013. 27, 2165-2176). Curiosamente, el dominio SET (Su(var)3-9, potenciador de zeste y trithorax) de MLL no se conserva en las proteínas quiméricas, sino que es sustituido por el compañero de fusión (Thiel y col., Bioessays 2012. 34, 771-80). El reclutamiento de enzimas modificadoras de la cromatina como Dot1L y/o el complejo pTEFb por parte de la pareja de fusión conduce a una mayor transcripción y elongación transcripcional de los genes diana de MLL, entre los que destacan los genes *HOXA* (por ejemplo, *HOXA9*) y el cofactor *HOX MEIS1*. La expresión aberrante de estos genes bloquea a su vez la diferenciación hematopoyética y potencia la proliferación.

La menina, codificada por el gen de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (*MEN1*), se expresa de forma ubicua y se localiza predominantemente en el núcleo. Se ha demostrado que interactúa con numerosas proteínas y, por lo tanto, está implicada en una variedad de procesos celulares. La función mejor conocida de la menina es su papel como cofactor oncogénico de las proteínas de fusión MLL. La menina interactúa con dos motivos dentro del fragmento N-terminal de MLL que se retiene en todas las proteínas de fusión, MBM1 (motivo de unión a menina 1) y MBM2 (Thiel y col., 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 de la lente (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 y col., 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 proteínas de fusión MLL, lo que sugiere que la interacción menina/MLL es una diana terapéutica atractiva. Por ejemplo, la delección condicional de *Men1* previene leucemogénesis en células progenitoras de médula ósea que expresan ectópicamente fusiones MLL (Chen y col., Proc Natl Acad Sci 2006. 103, 1018-23). Similarmente, la alteración genética de la interacción de fusión menina/MLL mediante mutaciones de la pérdida de función anula las propiedades oncogénicas de las proteínas de fusión MLL, bloquea el desarrollo de la 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* mediante las proteínas de fusión MLL (Yokoyama y col., Cell 2005. 123, 207-18). Además, se han desarrollado inhibidores de moléculas pequeñas de la interacción menina/MLL que sugieren la farmacogenicidad de esta interacción proteína/proteína y también han demostrado eficacia en modelos preclínicos de LMA (Borkin y col., Cancer Cell 2015. 27, 589-602; Cierpicki and Grembecka, Future Med Chem 2014. 6, 447-462). Junto con la observación de que la menina no es un cofactor necesario de *MLL*, *L1* durante la hematopoyesis normal (Li y col., Blood 2013. 122, 2039-2046), estos datos validan la interrupción de la interacción menina/MLL como un nuevo enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de la leucemia con reordenamiento MLL y otros cánceres con un distintivo génico activo *HOX/MEIS1*. Por ejemplo, una duplicación parcial interna en tándem (PTD) dentro de la región 5' del gen *MLL* representa otra irregularidad importante que se encuentra predominantemente en la LMA de novo y secundaria, así como en los síndromes de displasia mielocítica. Aunque el mecanismo molecular y la función biológica de MLL-PTD no se comprenden bien, nuevas estrategias de localización específica terapéutica que afectan la interacción menina/MLL también podrían resultar eficaces en el tratamiento de 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 y col., Nat Med 2015. 21, 344-52).

5 Varias referencias describen inhibidores dirigidos a la interacción menina-NELL: WO2011029054, J Med Chem 2016, 59, 892-913 describe la preparación de derivados de tienopirimidina y benzodiazepina; la patente WO2014164543 describe tienopirimidina y derivados de tiopiridina; Nature Chemical Biology March 2012, 8, 277-284 and Ren, J.; y col. BioorgMed Chem Lett (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.074> describe derivados de tienopirimidina; J Med Chem 2014, 57, 1543-1556 describe derivados de hidroxi- y aminometilpiperidina; y Future Med Chem 2014, 6, 447-462 revisa compuestos de moléculas pequeñas y peptidomiméticos.

Descripción de la invención

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



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

25 R¹ representa CF₃;

R² representa hidrógeno;

30 L¹ es un heterociclo fusionado de 7 a 9 miembros de Fórmula (a)



45 en donde

a representa la posición de enlace con el heterociclo de tienopirimidinilo;

50 m es igual a 0 o 1;

n es igual a 0 o 1;

p es igual a 0, 1 o 2;

55 q es igual a 0 o 1;

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y oxo; y

--L²-R³ se selecciona de (a), (b), (c) o (d) en donde

60 (a) L² se selecciona del grupo que consiste en >SO₂, >CR^{4a}R^{4b} y -CHR^{4a}CHR⁵-; en donde

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

65 R^{4b} es hidrógeno;

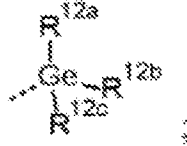
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

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

5 (b) L² es >CR^{4c}R^{4d}; en donde R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno; y

R³ es

10



15

en donde

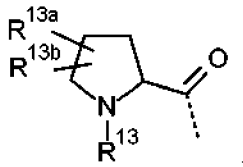
R^{12a}, R^{12b}, y R^{12c} son alquilo C₁₋₆; o

20

(c) --L²-R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro o -OH; o

(d) --L²-R³ es

25



30

en donde

R¹³ es hidrógeno; y

35

R^{13a} es hidrógeno;

R^{13b} hidrógeno; o

40

R^{13a} y R^{13b} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C₃₋₅;

en donde

45

Ar es fenilo que puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente seleccionado de halo;

50

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 4- o 5-tiazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR²⁰ y -NR^{21a}R^{21b}; y

55

Het² es un heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OR¹⁸, alquilo -C(=O)-O-C₁₋₆-C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³ y -C(=O)-Het⁴;

Ar² es fenilo;

Het³ es piridilo;

60

Het⁴ es oxetanilo, o tetrahidropiranilo;

en donde

65

R¹⁸, R²⁰, R^{21a} y R^{21b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

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.

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

En una realización específica, dicho cáncer se selecciona de leucemias, mieloma o 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 linfocíticas crónicas (CLL), leucemias prolinfocíticas de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia de células pilosas (HCL), leucemias reordenadas por MLL, leucemias MLL-PTD, leucemias amplificadas por MLL, leucemias positivas para MLL y leucemias que presentan distintivos de la 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 su uso en el tratamiento o prevención del cáncer, el síndrome mielodisplásico (MDS) y la diabetes.

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

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

Además, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa celular en un animal de sangre caliente que comprende administrar al dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, según se define en la presente memoria, o una composición farmacéutica o combinación según se define en la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

El término “halo” o “halógeno”, como se utiliza en la presente memoria, representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El sufijo “C_{x-y}” (donde x e y son números enteros), como se utiliza en la presente 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, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término “alquilo C₁₋₄”, como se utiliza en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.

El término “alquilo C₂₋₄”, como se utiliza en la presente memoria 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”, como se utiliza en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

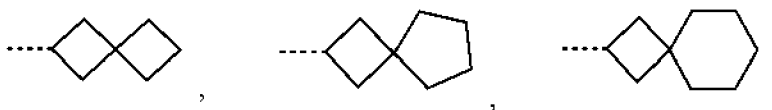
El término “cicloalquilo C₃₋₅”, como se utiliza en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo, define un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término “cicloalquilo C₃₋₆”, tal como se utiliza en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo, define un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

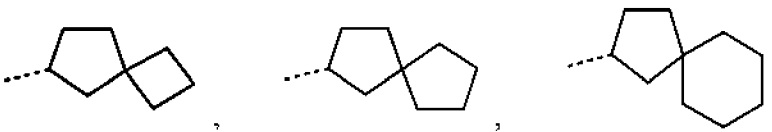
5 “Oxo” representa = O.

Como se utilizan en la presente memoria, los sistemas “espirobicíclicos” son sistemas cíclicos en los que dos ciclos están unidos en un solo átomo. Los ejemplos de sistemas espirocarbocíclicos saturados de 7 a 10 miembros incluyen, aunque no de forma limitativa

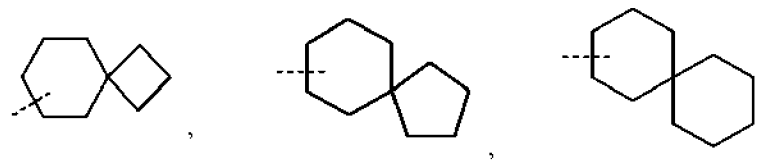
10



15



20



25

30 y similares.

En general, siempre que se utilice el término “sustituido” en la presente invención, se pretende, salvo que se indique lo contrario o sea claro a partir del contexto, indicar que uno o más hidrógenos, en particular 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 en la que se utiliza “sustituido” se reemplaza(n) con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

35

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. “Compuesto estable” pretende indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

40

El experto en la técnica entenderá que cuando un átomo o radical está sustituido con “un sustituyente”, se entiende que el átomo o radical al que se hace referencia se sustituye con un sustituyente seleccionado del grupo indicado.

45

El experto en la técnica comprenderá que el término “opcionalmente sustituido” significa que el átomo o radical indicado en la expresión utilizando “opcionalmente sustituido” puede o no estar sustituido (esto significa sustituido o no sustituido respectivamente).

50

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

55

Será evidente para el experto en la técnica que, a menos que se indique lo contrario, o está claro a partir del contexto, un sustituyente en un grupo heterocíclico puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, un hidrógeno en un átomo de nitrógeno puede reemplazarse por un sustituyente).

60

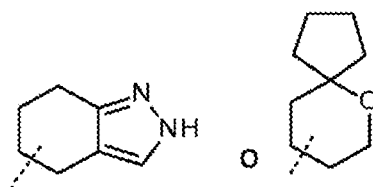
Dentro del contexto de esta invención, “saturado” significa “totalmente saturado”, si no se especifica de cualquier otra manera.

65

Un “grupo no aromático” engloba sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y totalmente saturados. La expresión “parcialmente saturado” se refiere a los anillos en donde la estructura o estructuras del anillo contienen al menos un enlace múltiple, p. ej., un enlace C=C, N=C. La expresión “completamente saturado” se refiere a los anillos donde no hay enlaces múltiples

entre los átomos del anillo. Por lo tanto, un "heterociclilo no aromático" es un sistema monocíclico o bicíclico no aromático, salvo que se indique lo contrario, que tiene, por ejemplo, 3 a 12 miembros del anillo, más normalmente de 5 a 10 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos monocíclicos son los grupos que contienen de 4 a 7 miembros del anillo, más usualmente, 5 o 6 miembros del anillo. Los ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8 a 12, más usualmente 9 o 10 miembros del anillo.

Los ejemplos no limitativos de sistemas heterociclilo monocíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre (N, O, S) incluyen, pero no se limitan a, sistemas heterociclilo de 4 a 7 miembros tales como azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino. Los ejemplos no limitativos de sistemas heterociclilo bicíclicos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre (N, O, S) incluyen, pero no se limitan a octahidro-1H-indolilo, indolinilo,



A menos que se indique lo contrario, cada uno puede unirse al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono del anillo disponible (unido a C) o átomo de nitrógeno (unido a N), y opcionalmente puede sustituirse, siempre que sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno según las realizaciones.

Los ejemplos de un heterociclilo no aromático de 4 a 7 miembros unido a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino y piperidino, unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono disponible.

El término "heterociclilo de 4 a 6 miembros unido a C que contiene un átomo de oxígeno", como se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarburo cíclico saturado que contiene un átomo de oxígeno que tiene de 4 a 6 miembros del anillo, tales como oxetano, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirano.

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

Las líneas (como "---") trazadas en los sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

Het¹, Het² y Het³ pueden unirse al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo disponible según sea apropiado, si no se especifica de cualquier otra manera.

Será evidente que un resto cíclico saturado puede, cuando sea posible, tener sustituyentes tanto en carbono como en átomos de N, a menos que se indique de cualquier otra manera o esté claro a partir del contexto.

Será evidente que cuando L² es >SO₂, esto es equivalente a L² es -SO₂-. Será evidente que cuando L² es >RC^{4a}R^{4b}, esto es equivalente a L es



Por ejemplo, en el compuesto 1, L² es >RC^{4a}R^{4b} en donde tanto R^{4a} como R^{4b} son hidrógeno.

De forma afín, será claro que cuando L² es >CR^{4c}R^{4d}, esto es equivalente a L es



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

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

El término “sujeto”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o humano), más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

5 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico, incluido el alivio o reversión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

10 Se pretende que el término “composición” abarque 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.

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a todos los procesos en donde puede haber una ralentización, interrupción, paro o detención de la evolución de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

20 El término “compuesto(s) de la (presente) invención” o “compuesto(s) según la (presente) invención”, como se utiliza en la presente memoria, incluye los compuestos de la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, así como los solvatos de los mismos.

25 Como se utiliza en la presente memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados únicamente como líneas sólidas y no como enlaces sólidos en cuña o en cuña biselada, o que no se indica lo contrario que tenga una configuración particular (p. ej. *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

De aquí en adelante, el término “compuesto(s) de la Fórmula (I)” incluye los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos.

30 Los términos “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas” se utilizan indistintamente en la presente memoria o en lo sucesivo.

35 La invención incluye todos los estereoisómeros 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.

40 Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, lo que resulta de una rotación restringida alrededor de un enlace único, debido al gran impedimento estérico. Todas las formas atropisoméricas de los compuestos de la Fórmula (I) están incluidas en el alcance de la presente invención.

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

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

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.

55 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 son conocidos por el experto en la técnica.

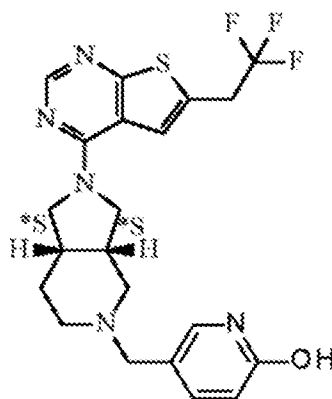
60 La configuración absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que giran la luz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

65 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, con mayor preferencia menos del 10 %, aún con mayor preferencia menos del 5 %, en particular menos del 2 % y, con la mayor preferencia, menos del 1 % que los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*),

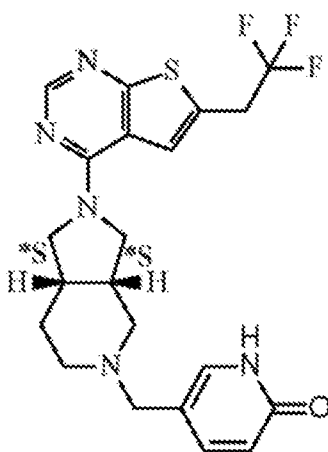
esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *Z*; cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *cis*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *trans*.

Algunos de los compuestos según la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas en la medida en que pueden existir, aunque no se indiquen explícitamente en la Fórmula anterior (I) se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se deduce que un solo compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Por ejemplo,



también cubre la otra forma tautomérica



Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de un ácido libre o una forma de base libre con uno o más equivalentes de una base o un ácido apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguida de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, mediante técnicas estándar (p. ej., *in vacuo*, por liofilización o por filtración). Las sales también se pueden preparar intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo, mediante una resina de intercambio iónico adecuada.

Las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente o en lo sucesivo comprenden las formas de sales ácidas y básicas no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de Fórmula (I) y sus solvatos.

Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohales, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares ácidos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaético, láctico, pirúvico, oxálico (p. ej., etanodioico), malónico, succínico (p. ej.,

ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. Por el contrario, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

5 Los compuestos de Fórmula (I) y solvatos de los mismos que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de metal o amina no tóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

10 Las formas de sal base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las 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, isoprotilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma ácida libre.

15 El término solvato comprende las formas de adición de disolvente, así como las sales de las mismas, que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar. Los ejemplos de tales formas de adición de disolventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

20 Los compuestos de la invención según se prepararon en los procesos descritos en la presente memoria se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de las mismas, implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

25 La presente invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente la naturaleza (o la más abundante que se encuentra en la naturaleza).

30 Todos los isótopos y mezclas isotópicas de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en la presente memoria se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, ya sea producidos de forma natural o sintéticamente producidos, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, fluoro, 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 radioactivo se selecciona del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radioactivo es ^2H . En particular, se pretende que los compuestos deuterados se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

35 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (p. ej., los etiquetados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles, por ejemplo, en ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tratados con tritio (^3H) y de carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Por lo tanto, en una realización particular de la presente invención, R^2 se selecciona de hidrógeno o deuterio, en particular deuterio. En otra realización, L^2 puede ser $>\text{C}(\text{H})_2$. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET). La imagen PET en el cáncer resulta útil para localizar e identificar tumores, estadificar la enfermedad y determinar el tratamiento adecuado. Las células cancerosas humanas sobreexpresan muchos receptores o proteínas que son posibles dianas moleculares específicas de la enfermedad. Los trazadores radiomarcados que se unen con alta afinidad y especificidad a dichos receptores o proteínas en células tumorales tienen un gran potencial para la formación de imágenes de diagnóstico y la terapia dirigida de radionúclidos (Charron, Carlie L. y col. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57(37), 4119-4127). Además, los radiotrazadores de PET específicos de diana pueden utilizarse como biomarcadores para examinar y evaluar la patología, por ejemplo, midiendo la expresión de la diana y la respuesta al tratamiento (Austin R. y col. *Cancer Letters* (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

40 La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) a los que se hace referencia en la presente memoria, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

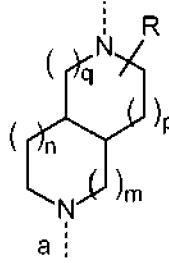
65 R^1 se selecciona del grupo que consiste en CF_3 ;

R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno;

L¹ es un heterociclo fusionado de 7 a 9 miembros de Fórmula (a)

5

10



15

(a)

20

en donde

a representa la posición de enlace con el heterociclo de tienopirimidinilo;

m es igual a 0 o 1;

25

n es igual a 0 o 1;

p es igual a 0, 1 o 2;

30

q es igual a 0 o 1;

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y oxo; y

--L²-R³ se selecciona de (a), (b), (c) o (d) en donde

35

(a) L² se selecciona del grupo que consiste en >SO₂, >CR^{4a}R^{4b} y -CHR^{4a}CHR⁵-; en donde

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

40

R^{4b} es hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

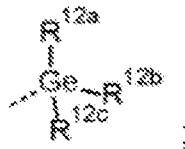
R³ se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; y Het²; o

45

(b) L² es >CR^{4c}R^{4d}; en donde R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno; y

R³ es

50



55

en donde

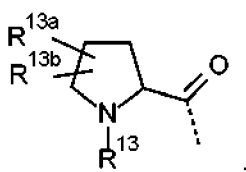
R^{12a}, R^{12b}, y R^{12c} son alquilo C₁₋₆; o

60

(c) --L²-R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro o -OH; o

(d) --L²-R³ es

65



5

en donde

10 R^{13} es hidrógeno; y

R^{13a} es hidrógeno;

15 R^{13b} hidrógeno; o

R^{13a} y R^{13b} están unidos al mismo átomo de carbono y juntos forman un cicloalquilo C_{3-5} ;

20 Ar es fenilo que puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente seleccionado de halo;

25 Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 4- o 5-tiazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR²⁰ y -NR^{21a}R^{21b}; y

30 Het² es un heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OR¹⁸, alquilo -C(=O)-O-C₁₋₆-C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³ y -C(=O)-Het⁴;

Ar² es fenilo;

Het³ es piridilo;

35 Het⁴ es oxetanilo, o tetrahidropiranilo;

en donde

40 R^{18} , R^{20} , R^{21a} , and R^{21b} 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.

45 La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) a los que se hace referencia en la presente memoria, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R^1 es CF₃;

L^1 es un heterociclo fusionado de 7 a 9 miembros de Fórmula (a) como se describe en la presente memoria, en donde

50 m es igual a 0 o 1;

n es igual a 0 o 1;

55 p es 1 y q es 0;

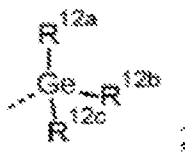
R es hidrógeno; y

(a) L^2 es >CH₂; y R^3 es Ar; o Het¹; o

60 (b) L^2 es >CH₂; y R^3 es

65

5



en donde R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_{1-6} ; o

10

(c) $-L^2-R^3$ es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes de fluoro; en donde

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo; y

15

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo y 4- o 5- tiazolilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un halo o un sustituyente alquilo C_{1-4} ;

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

20

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) a los que se hace referencia en la presente memoria, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

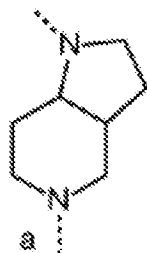
R^1 es CF_3 ;

25

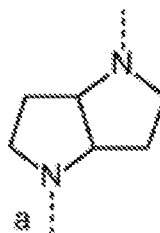
R^2 es hidrógeno;

L^1 es un heterociclo fusionado de 8 a 9 miembros de la Fórmula (a-1) o (a-2)

30



35



40

(a-1)

(a-2)

45

(a) L^2 es $>CH_2$; y R^3 es Ar; o Het¹; o

(b) L^2 es $>CH_2$; y R^3 es $-Ge(CH_3)_3$; en donde

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo; y

50

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo y 4- o 5-tiazolilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un halo o un sustituyente alquilo C_{1-4} ;

55

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

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) a los que se hace referencia en la presente memoria, y los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

60

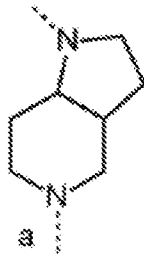
R^1 es CF_3 ;

R^2 es hidrógeno;

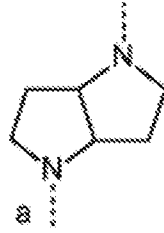
L^1 es un heterociclo fusionado de 8 a 9 miembros de la Fórmula (a-1), (a-2) o (a-3)

65

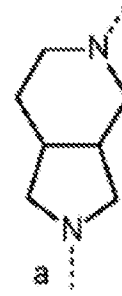
5



(a-1)



(a-2)



(a-3)

10

15

(a) L^2 es $>CH_2$; y R^3 es Ar; Het¹; o Het²; o

(b) L^2 es $>CH_2$; y R^3 es $-Ge(CH_3)_3$; o

20

(c) $--L^2-R^3$ es alquilo C₁₋₆;

en donde

25

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo; y Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, y 4- o 5-tiazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente con un halo, OR¹⁸ o un alquilo sustituyente C₁₋₄;

Het² es un heterociclilo no aromático seleccionado del grupo que consiste en 4-piperidinilo y 4-tetrahidropiranilo;

30

R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

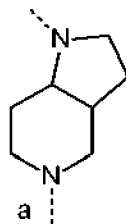
y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

35

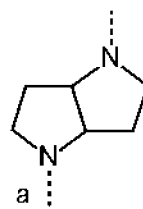
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

40

L¹ es un heterociclo fusionado de 8 a 9 miembros de la Fórmula (a-1) o (a-2)



(a-1)



(a-2)

45

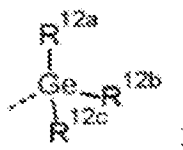
50

$L^2 >CH_2$; y R^3 es Ar o Het¹; o

55

L^2 es $>CH_2$ y R^3 es

60

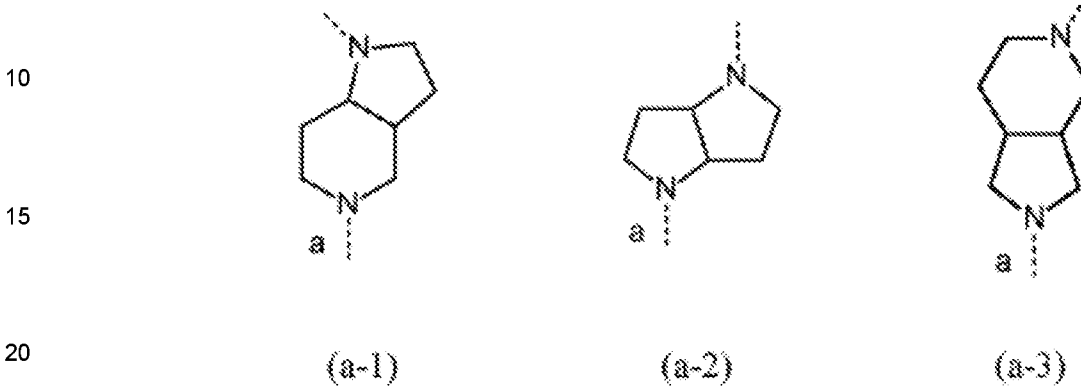


en donde R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₆.

65

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

5 L¹ es un heterociclo fusionado de 8 a 9 miembros de la Fórmula (a-1), (a-2) o (a-3)



L² >CH₂; y R³ es Ar, Het¹ o Het²; o

25 L² es >CH₂ y R³ es



35 en donde R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₆; o

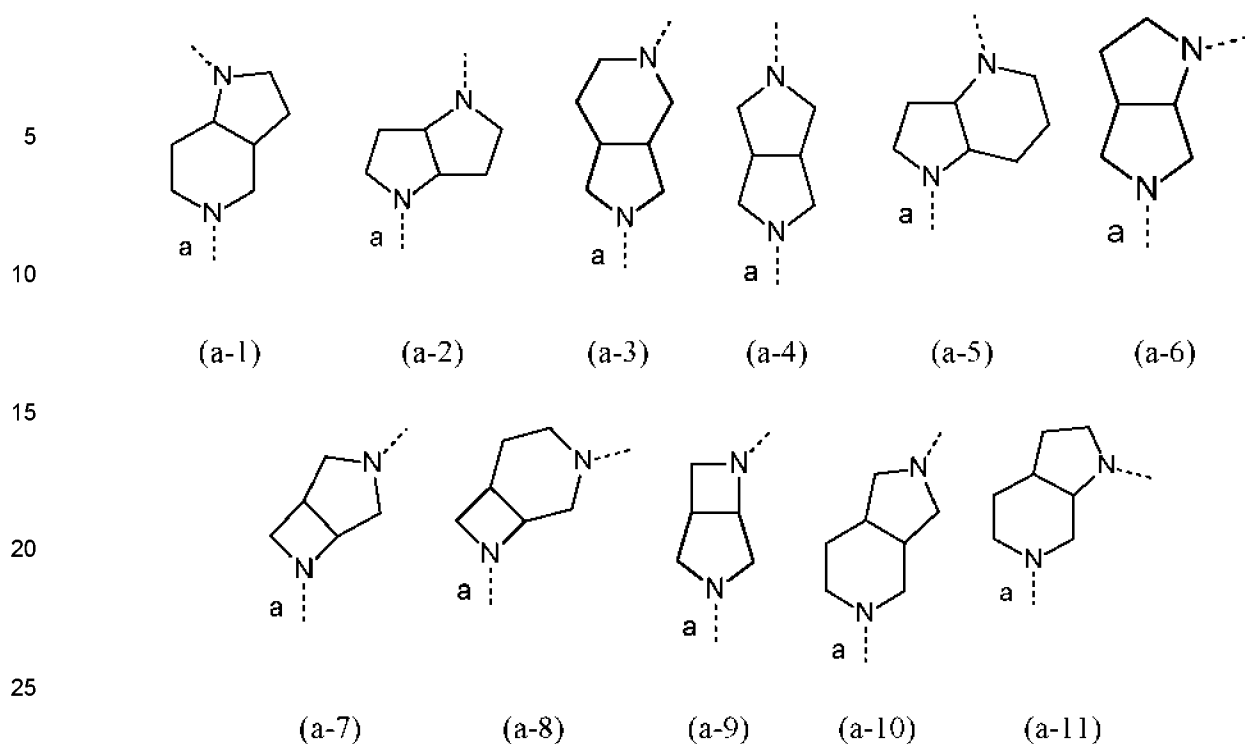
--L²-R³ es alquilo C₁₋₆.

40 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 L¹ es un heterociclo fusionado de 8 a 9 miembros de Fórmula (a-3)



60 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 L¹ es un heterociclo fusionado de 8 a 9 miembros de Fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10) o (a-11)

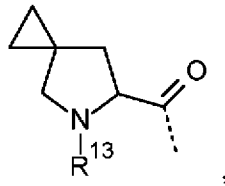
65



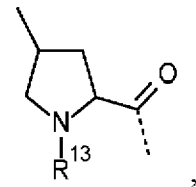
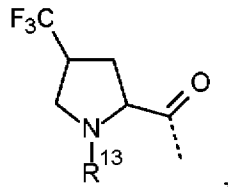
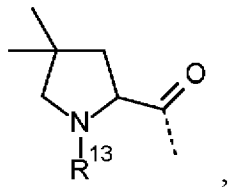
Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- (a) R^1 es CF_3 ;
- (b) R^2 es hidrógeno;
- (c) m es 0 o 1; n es 1; p es 1 y q es 0;
- (d) L^1 es (a-1);
- (e) L^1 es (a-2);
- (f) L^2 es $>CH_2$;
- (g) R^3 es Ar o Het¹;
- (h) $--L^2-R^3$ se selecciona del grupo que consiste en

5

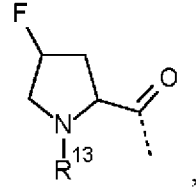
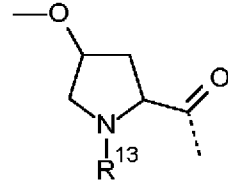
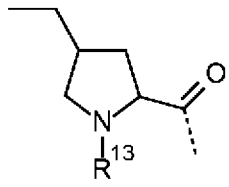


10



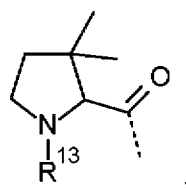
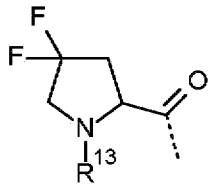
15

20



25

30



35

en donde

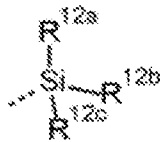
40

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o -CN; y alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR¹⁴ y -NR^{15a}R^{15b}; en donde

45

R¹⁴, R^{15a} y R^{15b} 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^{16a}R^{16b}; alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR¹⁷ y -NR^{16a}R^{16b}; y heterocicilo no aromático de 4 a 7 miembros unido a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^{16a}, R^{16b} y R¹⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄;

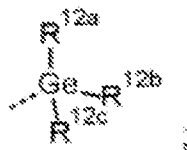
50



55

y

60



65

en donde R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-NH_2$;

5 (j) 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} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ y $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$; en donde R^{20} , R^{21a} y R^{21b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

10 (k) Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes halo;

(l) Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo;

15 (m) Het^1 es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, 4- o 5- tiazolilo, piridilo, piridazinilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-CN$, $-OR^{20}$, $-NR^{21a}R^{21b}$ y $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$; en donde R^{20} , R^{21a} y R^{21b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

20 (n) Het^1 es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, 4- o 5- tiazolilo, piridilo, piridazinilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

25 (o) Het^1 es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, pirrolilo, 4- o 5-tiazolilo, piridilo, y 4-, 5- o 6-pirimidinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

30 (p) Het^1 es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, pirrolilo, 4- o 5-tiazolilo, piridilo y 4-, 5- o 6-pirimidinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un halo o un alquilo C_{1-4} .

35 En una realización, la presente invención se refiere a los 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 al menos uno de m, n, q y p es diferente de 0.

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

40 m es igual a 1;

n es igual a 0;

p es igual a 1;

45 q es igual a 1.

50 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 m es 1.

55 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 n es 1.

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 p es 1 o 2.

60 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 q es 1.

65 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 R^1 es CF_3

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 R^1 es CF_3 y en donde R^2 es hidrógeno.

5 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

10 R^1 es CF_3 ; R^2 es hidrógeno;

m es igual a 1;

n es igual a 0;

15 p es igual a 1;

q es igual a 1.

20 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 Ar es fenilo opcionalmente sustituido según cualquiera de las otras realizaciones.

25 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 $--L^2-R^3$ es (a).

30 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 $--L^2-R^3$ es (b).

35 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 $--L^2-R^3$ 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 como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde $--L^2-R^3$ es (d).

40 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 $--L^2-R^3$ es (a); R^3 es Het^1 o Het^2 .

45 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 $--L^2-R^3$ es (a); R^3 es Het^1 .

50 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

R^1 es CF_3 ;

R^2 es hidrógeno;

55 m es igual a 1; n es igual a 0; p es igual a 1; q es igual a 1;

R es hidrógeno.

60 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

R^1 es CF_3 ;

65 R^2 es hidrógeno;

m es igual a 1; n es igual a 0; p es igual a 1; q es igual a 1;

R es hidrógeno;

L² es >CR^{4a}R^{4b}; R³ es Het¹ o Het²; o --L²-R³ es alquilo C₁₋₆.

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, en donde

R¹ es CF₃;

R² es hidrógeno;

m es igual a 1; n es igual a 0; p es igual a 1; q es igual a 1;

R es hidrógeno;

L² es >CR^{4a}R^{4b}; R³ es Het¹ o Het²; o --L²-R³ es alquilo C₁₋₆;

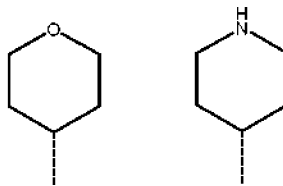
R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a los 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 Het² es piperidinilo o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se describe en las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a los 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 Het² es heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se describe en las otras realizaciones.

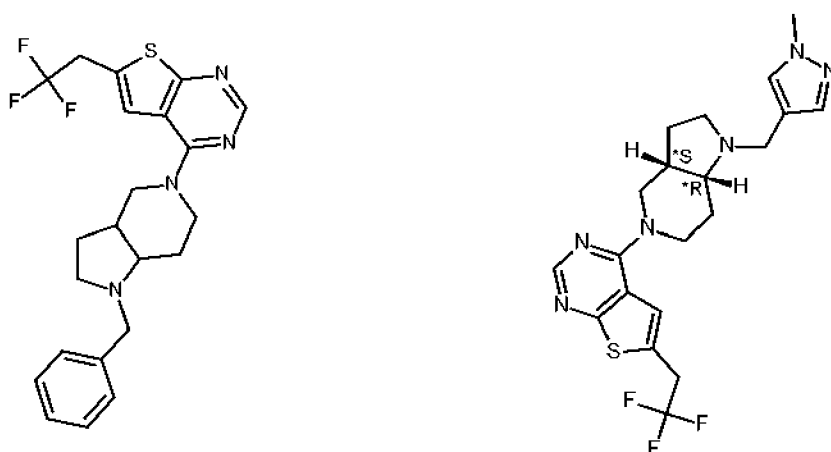
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

Het² es un heterociclilo no aromático seleccionado de



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se describe en las otras realizaciones.

Los compuestos particulares de Fórmula (I) son:



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

Los compuestos particulares de Fórmula (I) son los compuestos 70, 71B, 36, 87 y 102, incluyendo las formas estereoisoméricas, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular las sales de hidrocloreto de los mismos, y los solvatos de los mismos.

Los compuestos particulares de la Fórmula (I) son los compuestos 70, 71B, 36, 87 y 102.

En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de los compuestos ilustrativos,

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

Todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención.

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

En esta sección, al igual que 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 esta como se ha definido en el presente documento.

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de la Fórmula (I) se describe a continuación y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o se preparan mediante procesos sintéticos convencionales utilizados comúnmente por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos como se describe en los esquemas generales a continuación, combinados con procesos sintéticos estándar comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

El experto apreciará que, en las reacciones descritas en los esquemas, aunque esto no siempre se muestre explícitamente, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo) cuando se desee que estos estén presentes en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Por ejemplo, en el Esquema 1, el resto NH del heterociclo fusionado L¹ 7- a 9- puede protegerse con un grupo protector terc-butoxicarbonilo. En general, se pueden utilizar grupos protectores convencionales según la práctica convencional. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Esto se ilustra en los ejemplos específicos.

El experto comprenderá que, en las reacciones descritas en los esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de N₂ gaseoso.

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

El experto apreciará que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones, se puede utilizar un calentamiento con microondas en lugar del calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

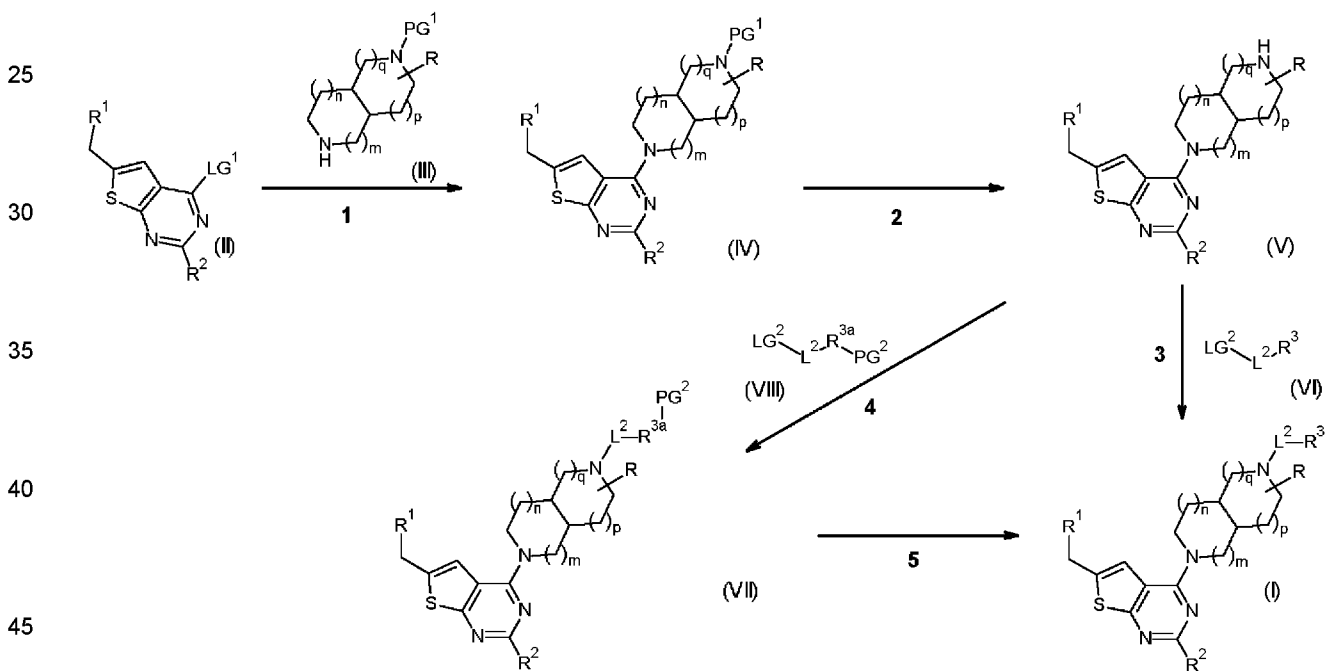
5 El experto apreciará que otra secuencia de las reacciones químicas mostradas en los siguientes esquemas también puede dar como resultado el compuesto deseado de Fórmula (I).

10 El experto apreciará que los productos intermedios y compuestos finales que se muestran en los siguientes esquemas pueden funcionalizarse adicionalmente según métodos muy conocidos por el experto en la técnica. Los productos intermedios y los compuestos descritos en la presente memoria se pueden aislar en forma libre o como una sal.

Esquema 1

15 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde todas las variables se definen según el alcance de la presente invención, se pueden preparar según el siguiente Esquema 1 de reacción. En el Esquema 1, LG¹ y LG² cada uno representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo; PG¹ representa un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo; R^{3a}-PG² representa un R³ como se define en la Fórmula (I) con un grupo protector apropiado, tal como, por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo, cuando el R³ sustituyente tiene un grupo amino. Todas las otras variables en el Esquema 1 se definen según el alcance de la presente invención.

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



50 1: a una temperatura adecuada como por ejemplo a 90 °C, en presencia de una base adecuada como por ejemplo diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo o isopropanol;

55 2: en un intervalo de temperatura adecuado 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 HCl o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o diclorometano o metanol cuando PG¹ es *tert*-butiloxicarbonilo;

3: a una temperatura adecuada, como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo carbonato de potasio o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido;

60 4: a una temperatura adecuada, como por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo carbonato de potasio o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido;

65

5: en un intervalo de temperatura de reacción adecuado 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 HCl o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dioxano o metanol cuando PG² es *tert*-butiloxicarbonilo.

5 Esquema 2

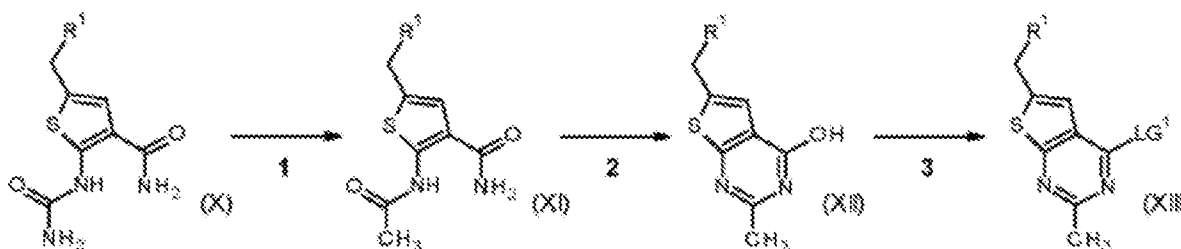
Los productos intermedios de Fórmula (II), en donde R² es metilo, pueden prepararse según el siguiente Esquema de reacción 2, en donde LG¹ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo o metanosulfonilo. Todas las otras variables en el Esquema 2 se definen según el alcance de la presente invención.

10

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

15

20



25

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

30

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

35

Se apreciará que en los casos en los que existan grupos funcionales apropiados, los compuestos de diversas fórmulas o cualquier producto intermedio utilizado en su preparación se pueden derivatizar adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos convencionales empleando reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Algunas estrategias de sustitución particulares incluyen los procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.

40

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) que contienen un átomo de nitrógeno básico pueden convertirse en las formas salinas diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de esta mediante el uso de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) pasa por el uso de cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente.

45

50

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los productos intermedios. La necesidad de dicha protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). El experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Para consultar 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, New Jersey, 2007.

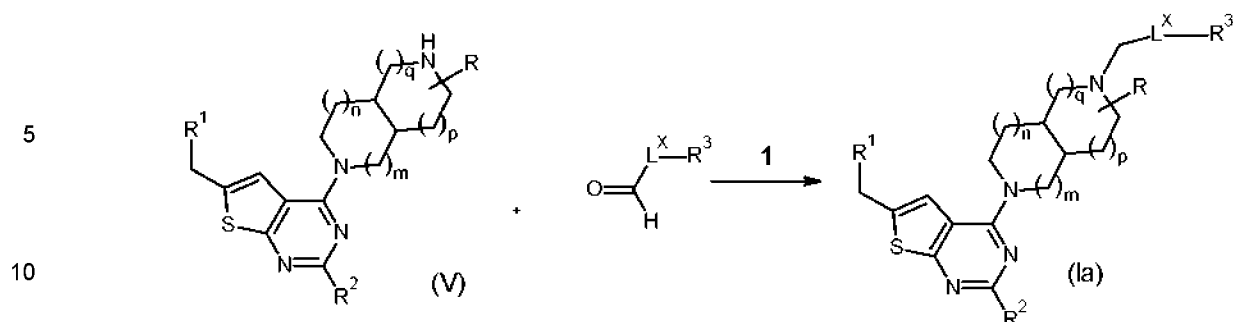
55

Esquema 3

60

En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde todas las variables se definen según el alcance de la presente invención, se pueden preparar según el siguiente Esquema 3 de reacción. En el Esquema 3, L^x es L² que está unido a L¹ a través de un grupo CH₂ (que también es parte de L²). Todas las otras variables en el Esquema 3 se definen según el alcance de la presente invención. En el Esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

65

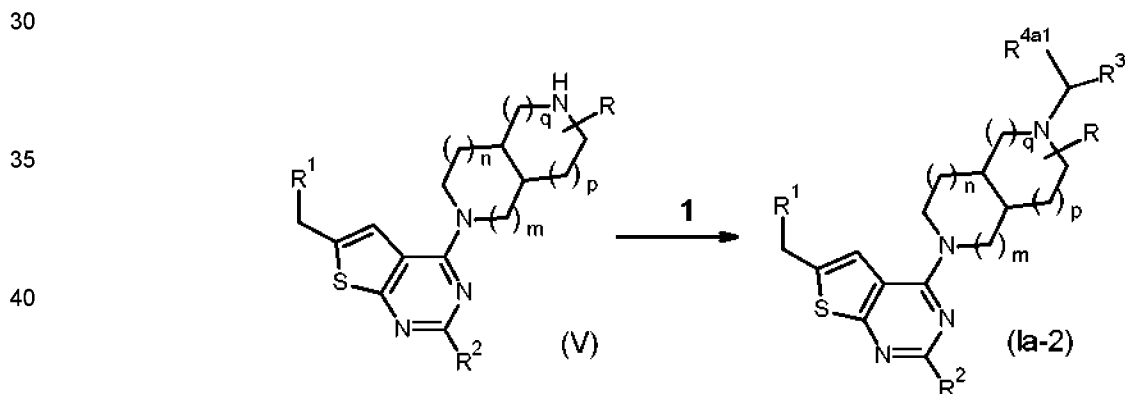


15 1: A una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido acético, en un disolvente adecuado tal como THF o diclorometano o una mezcla de diclorometano y metanol seguido de la adición de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, en un disolvente adecuado tal como THF o diclorometano o una mezcla de diclorometano y metanol, dando un compuesto de Fórmula (Ia).

20 Alternativamente, la etapa 1 se puede realizar en presencia de un catalizador adecuado tal como óxido de platino, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol a una temperatura adecuada tal como para un ejemplo de 60°C ;

Esquema 4

25 En general, los compuestos de Fórmula (Ia-2) en donde todas las variables se definen según el alcance de la presente invención, se pueden preparar según el siguiente Esquema 4 de reacción. En el Esquema 4, R^{4a1} se define como alquilo C_{1-4} o un heterociclilo no aromático de 4 a 7 miembros unido a C que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre). Todas las otras variables en el Esquema 4 se definen según el alcance de la presente invención. En el Esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



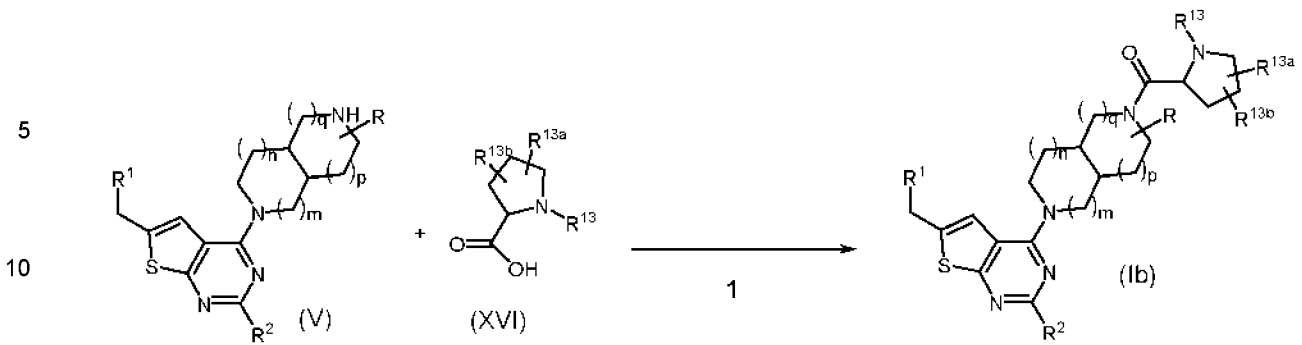
45 1: A una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de etóxido de titanio (IV), en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de la adición con un organolitio adecuado ($\text{R}^{4a1}\text{-Li}$) o Grignard ($\text{R}^{4a1}\text{-Mg-halo}$) reactivos que están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por el experto en la técnica, produciendo un compuesto de Fórmula (Ia-2).

Esquema 5

50 En general, los compuestos de Fórmula (I) en donde todas las variables se definen según el alcance de la presente invención, se pueden preparar compuestos de Fórmula (Ib), según el siguiente Esquema 5 de reacción. Todas las variables en el Esquema 5 se definen según el alcance de la presente invención. En el Esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

60

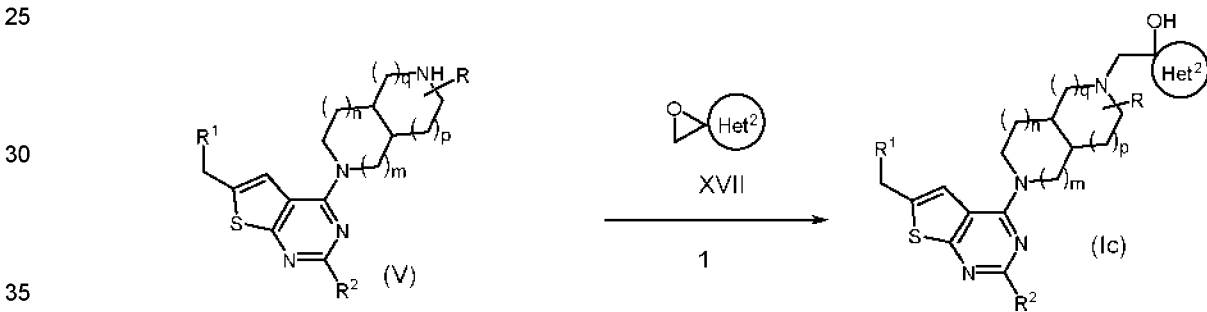
65



15 1: a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de un agente de acoplamiento ácido adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de 1-[bis (dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol(1-)-3-óxido (HBTU), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF); con una base adecuada, tal como *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (DIPEA) produciendo un compuesto de Fórmula (Ib).

20 Esquema 6

En general, los compuestos de Fórmula (Ic) en donde L^2 es como se muestra en el Esquema 6, y R^3 está restringido a Het^2 , se puede preparar según el siguiente Esquema 6 de reacción. Todas las otras variables en el Esquema 6 se definen según el alcance de la presente invención. En el Esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

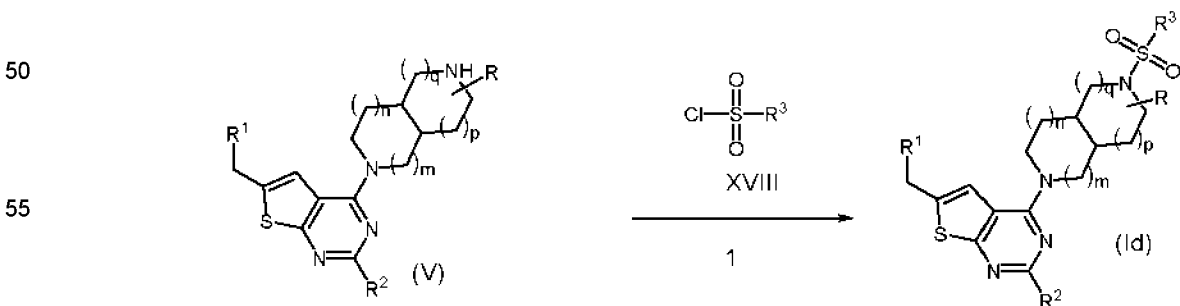


1: a una temperatura adecuada, por ejemplo, 65 °C, en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol.

40 Esquema 7

En general, los compuestos de Fórmula (Id) en donde L^2 es como se muestra en el Esquema 7, y en donde todas las variables se definen según el alcance de la presente invención, se pueden preparar según el siguiente Esquema de reacción 7.

En el Esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



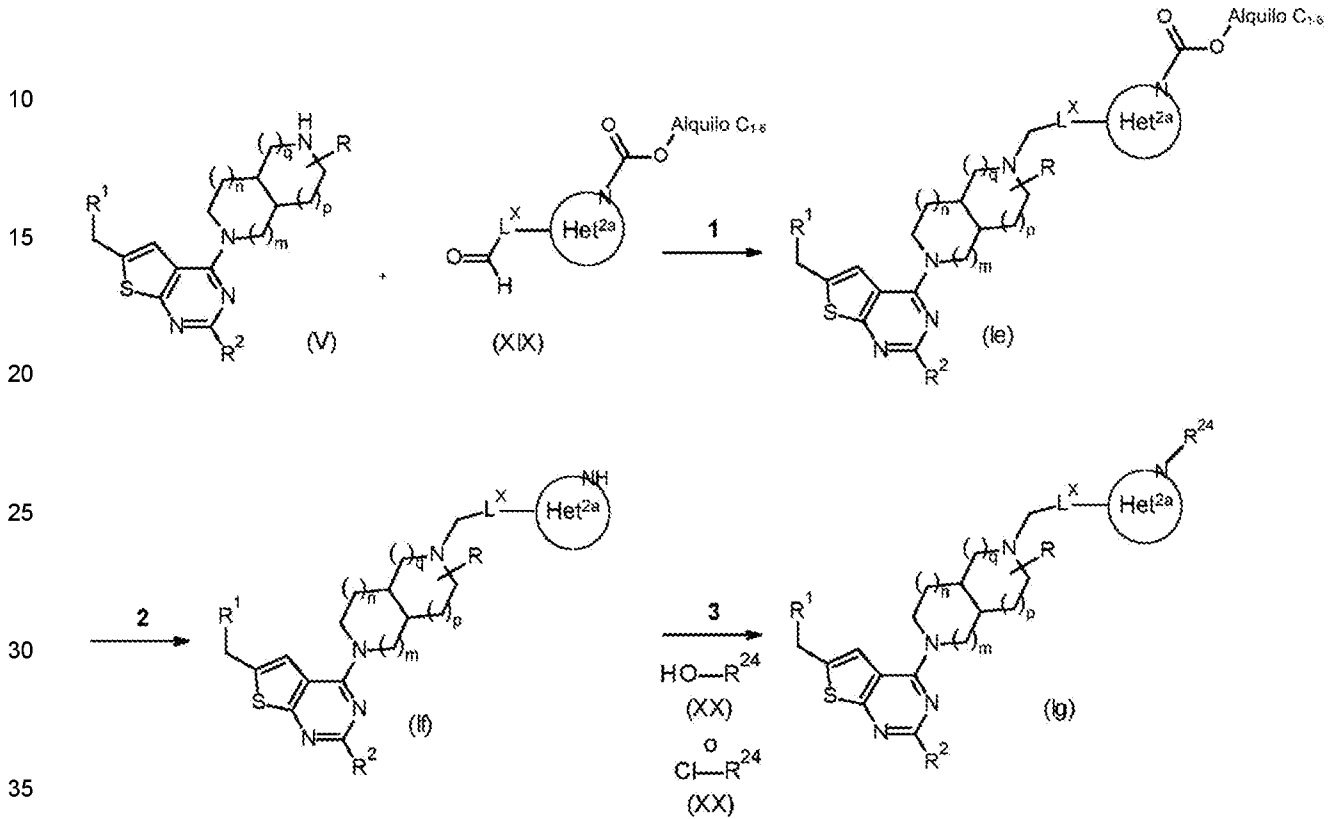
1: a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

65 Esquema 8

En general, los compuestos de Fórmula (Ie), (If) y (Ig) en donde R^3 está restringido a Het^{2a} siendo un heterociclillo no aromático opcionalmente sustituido que contiene un átomo de nitrógeno, puede prepararse según el siguiente

Esquema 8 de reacción. En el esquema 8, R²⁴ se define como ser alquilo -C(=O)C₁₋₆, alquilo -C(=O)-O-C₁₋₆, cicloalquilo -C(=O)-C₃₋₆, -C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³, -C(=O)-Het⁴. L^x es un enlace o -CHR^{5a}- en donde R^{5a} es H o alquilo C₁₋₄. Todas las otras variables en el Esquema 8 se definen según el alcance de la presente invención.

5 En el Esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



Farmacología

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

45 En particular, los compuestos según la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención del cáncer. Según una realización, los cánceres que pueden beneficiarse de un tratamiento con inhibidores de menina/MLL de la invención comprenden leucemias, mieloma o un cáncer de tumor sólido (p. ej., 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 linfocíticas crónicas (CLL), leucemias prolinfocíticas de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia de células pilosas (HCL), leucemias reordenadas por MLL, leucemias MLL-PTD, leucemias amplificadas por MLL, leucemias positivas para MLL y leucemias que presentan distintivos de la expresión del gen *HOX/MEIS1*, etc.

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

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

65 La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención, para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de trastornos asociados con la interacción de menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas de MLL en un mamífero, que

incluye un ser humano, el tratamiento o prevención de los cuales se ve afectado o facilitado bloqueando la interacción de menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas MLL.

5 Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de trastornos asociados a la interacción de la menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas MLL en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o prevención de los cuales se ve afectado o facilitado bloqueando la interacción de menina con proteínas MLL y proteínas de fusión oncogénicas MLL.

10 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 prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

15 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 prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

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

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

30 En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

35 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, para animales de sangre caliente, incluyendo los seres humanos.

40 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un paciente que necesite el mismo.

45 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener actividad terapéutica y que esta cantidad varía *inter alias*, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, la cantidad de un compuesto de la presente invención a administrar como un agente terapéutico para tratar los trastornos a los que se hace referencia en la presente memoria se determinará en un caso a caso de un médico tratante.

50 Los expertos en la técnica en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan a continuación en la presente memoria. 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 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,001 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, con mayor preferencia de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg aun con mayor preferencia de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, con la máxima preferencia desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Una cantidad 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 según la presente invención, también denominada en la presente memoria como ingrediente activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico puede variar en caso por caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno particular o enfermedad que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir la administración del ingrediente activo en una pauta posológica de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Tal como se describe más adelante en la presente memoria, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

65

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar los trastornos mencionados en la presente memoria. 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.

Si bien es posible administrar el ingrediente activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un 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 perjudicial para los receptores de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, mediante el uso de métodos tales como los descritos en Gennaro y col. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal, a medida que el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están convenientemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como a través de inhalación, un aerosol nasal, gotas para los ojos o a través de una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tal 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 tabletas. Debido a su facilidad en la 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 generalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no causan 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 en el sitio (producto para aplicación local) o como pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosis unitaria tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de la presente memoria se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosis unitaria son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de 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 administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como a través de inhalación, un aerosol nasal, gotas para los ojos o a través de una crema, gel, champú o similares. Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral. La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y la condición física general del paciente particular, así como otros medicamentos que el individuo puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

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

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

5 El uno o más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención pueden administrarse simultáneamente (p. ej., en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sea suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y orden de administración preferidos y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal y compuesto concretos de la presente invención que se administren, su vía de administración, la afección concreta, en particular el tumor, que se trate y el huésped concreto que se trate. El método y el orden de administración óptimos y las cantidades y régimen de dosificación pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información establecida en la presente memoria.

15 La relación en peso del compuesto según la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos cuando se administran como una combinación puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha relación y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular según la invención y el(los) otro(s) agente(s) anticancerígeno(s) usado(s), la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el género, la dieta, la hora de administración y la condición física general del paciente en cuestión, el modo de administración así como otros medicamentos que el individuo puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede 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.

25 Los siguientes ejemplos ilustran mejor la presente invención.

Ejemplos

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

A continuación en la memoria, los términos: "AcN" o "ACN" significa acetonitrilo, "DCM" significa diclorometano, "DIEA" o "DIPEA" significa N,N-diisopropiletilamina, "h" significa horas, "min" significa minutos, "DMF" significa dimetilformamida, "DSC" significa calorimetría diferencial de barrido, "Et₃N" o "TEA" significa trietilamina, "EtOAc" o "EA" significa acetato de etilo, "Et₂O" significa éter dietílico, "EtOH" significa etanol, "FA" significa ácido fórmico, "HOBT" o "HOBT" significa 1-hidroxil-1H-benzotriazol, "HPLC": cromatografía líquida de alto rendimiento; "prep-HPLC" significa HPLC preparativa, "prep-TLC" significa cromatografía en capa fina preparativa, "IPA" o "iPrOH" o "iPrOH" significa alcohol isopropílico; "IBX" significa ácido 2-yodoxibenzoico, "IC/MS" o "LC-MS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, "MeOH" significa metanol, "NMR" significa resonancia magnética nuclear, "t.a." significa temperatura ambiente, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "M.P." o "m.p." significa punto de fusión, "OR" significa rotación óptica, "iPrNH₂" significa isopropilamina, "THF" significa tetrahidrofurano, "EDCI" significa N-(etilcarbonimidiloil)-N,N-dimetil-11,3-propanodiamina, "BOC" o "boc" significa terc-butiloxycarbonilo, "DEA" significa dietilamina, "DCE" significa dicloroetano, "NaBH(OAc)₃" significa triacetoxiborohidruro sódico, "Int." significa intermedio, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecano-7, "HBTU" significa 1-[bis(dimetiltrilamino)metileno]-1H-benzotriazolohexafluorofosfato(1-)-3-óxido, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutylamonio, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "PE" significa éter de petróleo, "min" significa minuto(s), "Pd(dppf)Cl₂" significa [1,1'-bis-(difenilfosfino-κP)ferroceno]dicloropaldio, "PE" significa éter de petróleo, "LAH" significa hidruro de litio y aluminio, "v/v" significa volumen por volumen.

55 Como se entiende por un experto en la técnica, los compuestos sintetizados mediante el uso de los protocolos como se indica pueden existir como un solvato, por ejemplo, hidrato, y/o contienen solvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal pueden ser enteros estequiométricos, es decir, mono o disales, o de estequiometría intermedia.

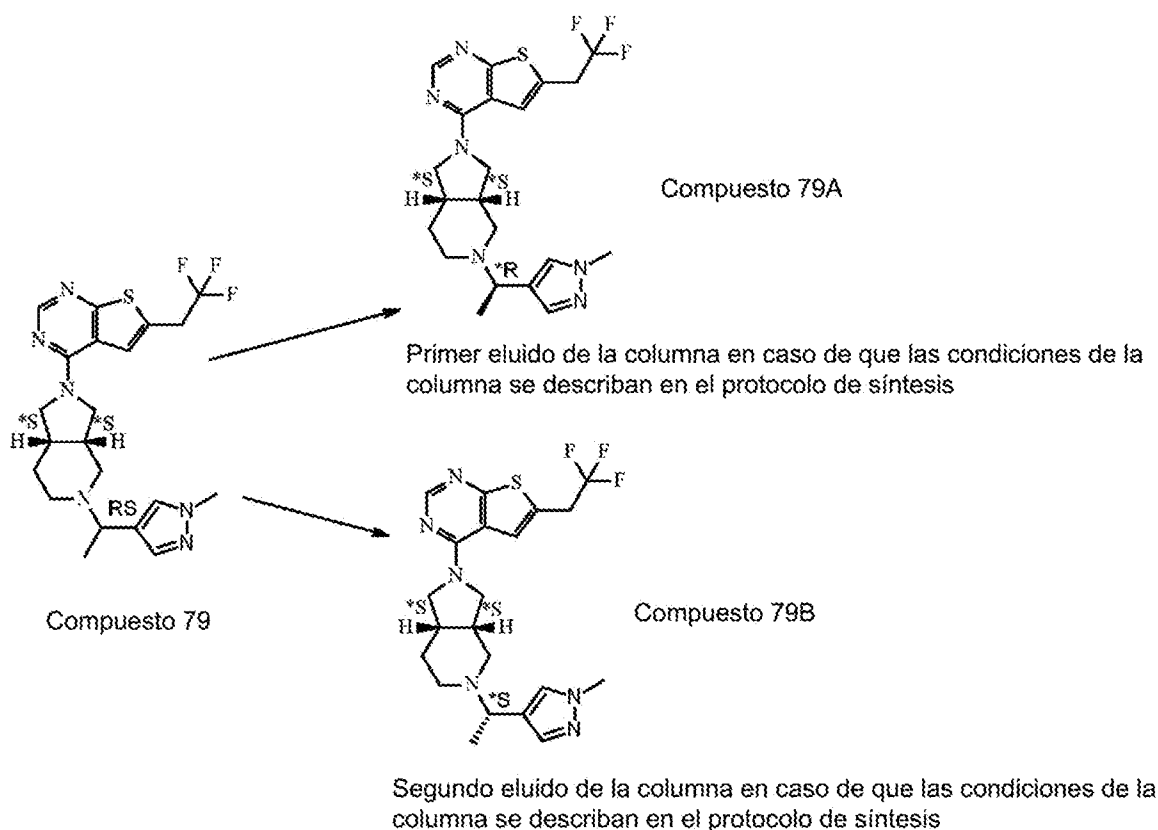
Cuando se indica un estereocentro con "RS" esto significa que se obtuvo una mezcla racémica en el centro indicado, salvo que se indique lo contrario.

60 La configuración estereoquímica de los centros de algunos compuestos puede designarse "R" o "S" cuando se separó la(s) mezcla(s); para algunos compuestos, la configuración estereoquímica en los centros indicados ha sido designada como "*R" (primero eluida de la columna en caso de que las condiciones de columna se describen en el protocolo de síntesis y cuando solo un estereocentro presente) o "*S" (segundo eluida de la columna en caso de que las condiciones de columna se describen en el protocolo de síntesis y cuando solo un estereocentro presente) cuando la estereoquímica absoluta no se determina (incluso si los enlaces se dibujan estereoespecíficamente) aunque el propio compuesto se ha aislado como un único estereoisómero y es enantioméricamente puro.

El término “enantioméricamente puro” como se usa en la presente memoria significa que el producto contiene al menos 80 % en peso de un enantiómero y 20 % en peso o menos del otro enantiómero. Preferiblemente, 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, el término “enantioméricamente puro” significa que la composición contiene al menos 99 % en peso de un enantiómero y 1 % o menos del otro enantiómero.

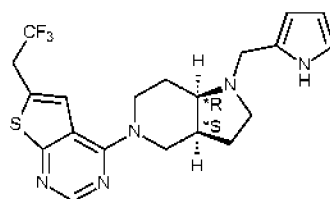
De forma afín, la configuración estereoquímica en los centros indicados también ha sido designada “*R” o “*S” cuando se presenta un único estereocentro en combinación con 2 átomos de puente quirales adyacentes en el heterociclo fusionado L¹, y cuando la estereoquímica absoluta del estereocentro único está indeterminada (incluso si las uniones se dibujan estereoespecíficamente) pero enantioméricamente puras.

Por ejemplo, el compuesto 79A/79B



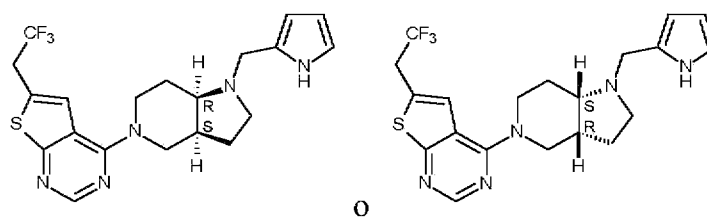
En caso de que la estereoquímica de los 2 átomos puente quirales adyacentes en el heterociclo fusionado L¹ solo se conozca relativamente entre sí, y no de forma absoluta para cada centro, la configuración estereoquímica de los dos estereocentros se indica con * (por ejemplo, *R o *S). Incluso si los enlaces se dibujan estereoespecíficamente, los *R y *S indican que la configuración del primer estereocentro solo se conoce con relación al otro estereocentro en el heterociclo fusionado L¹, aunque el propio compuesto se haya aislado como un solo estereoisómero.

Por ejemplo, para el Compuesto 85



esto significa que el compuesto es

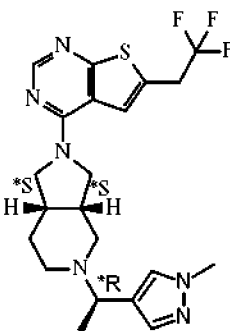
5



O

10 Por ejemplo, para el Compuesto 79A,

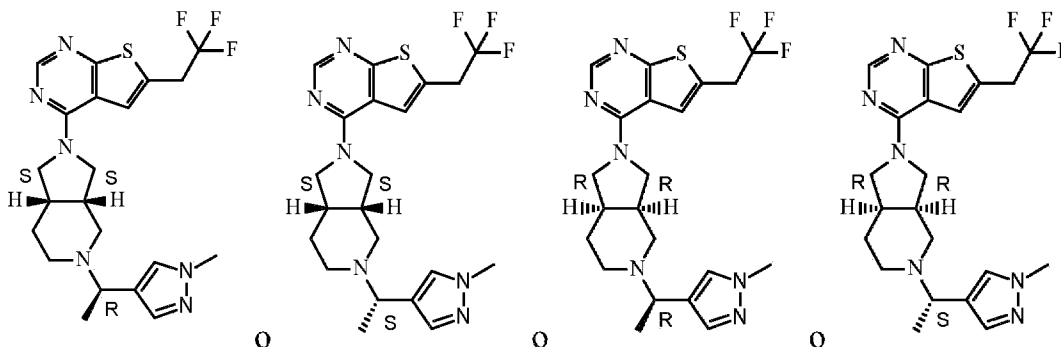
15



20

25 esto significa que el compuesto es

30



35

O

O

O

40 Los párrafos anteriores sobre configuraciones estereoquímicas también se aplican a productos intermedios.

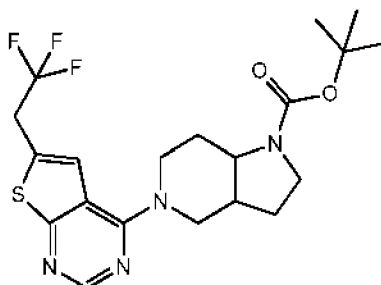
45 Cuando un producto intermedio o compuesto en la parte experimental siguiente se indica como “sal de HCl” o “sal de TFA” sin indicación del número de equivalentes de HCl o TFA, esto significa que no se determinó el número de equivalentes de HCl o TFA.

Un experto en la técnica se dará cuenta de que, incluso cuando no se menciona explícitamente en los protocolos experimentales a continuación, típicamente después de una purificación en cromatografía en columna, se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente.

50 A. Preparación de los productos intermedios

Preparación del producto intermedio 1:

55

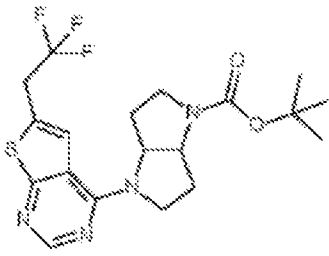
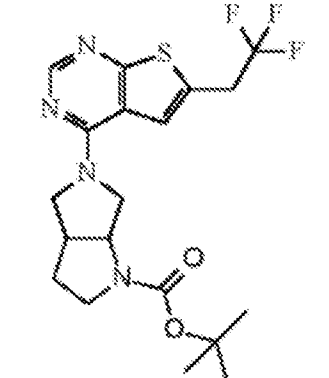
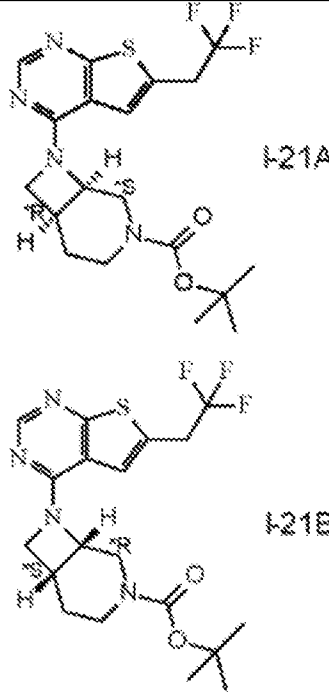


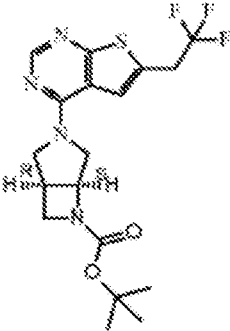
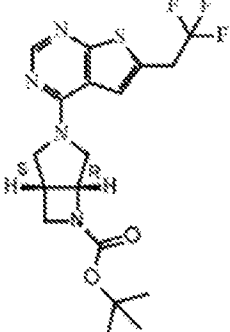
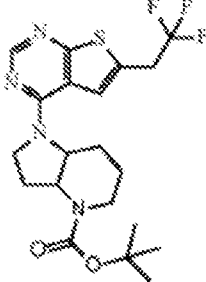
60

65

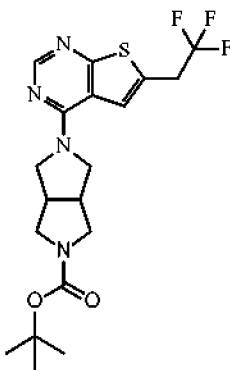
5 Bajo un tubo sellado, octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,3 mmol), mezcla relativa
 cis (CAS[848410-13-9]) preparada como se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005,15(4), 977-
 982; 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (CAS[1628317-85-0]) (3,5 g, 13,9 mmol) preparada como se
 describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913; DIEA (6,9 ml, 39,8 mmol) en iPrOH (60 ml) se
 calentaron a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en agua con hielo, después se añadió EtOAc
 y se extrajo con EtOAc (x2). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue
 evaporada a sequedad para dar 9 g de residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase
 estacionaria: SiOH irregular 40 µm 120 g, fase móvil: 70 % de heptano, 30 % de EtOAc). Las fracciones que contenían
 el producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 5 g (rendimiento del 85 %) de 5-(6-(2,2,2-
 trifluoroetil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (I-1) como una
 mezcla cis-relativa.

15 El producto intermedio en la Tabla a continuación se preparó mediante un método análogo al descrito para la
 preparación de I-1, partiendo del material de partida indicado

NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
20 Producto intermedio 2 (a partir de CAS[1628317-85-0] y CAS[885277-81-6], disponible comercialmente)	
30 Producto intermedio 20 (a partir de CAS[185693-02-1])	
45 Producto intermedio 21A y producto intermedio 21B (a partir de cis-3-boc-3,7-diazabicyclo [4.2.0] octano CAS[1250993-51- 1])	

<p>5</p> <p>10</p> <p>Producto intermedio 23 (a partir de (1R,5S)-6-boc-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano CAS[799279-81-5])</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>Producto intermedio 24 (a partir de (1S,5R)-6-boc-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano CAS[799279-81-5])</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>Producto intermedio 25 (a partir de 5-Boc-octahidro-pirrol[3,2-b]piridina CAS[1277168-52-1])</p>	

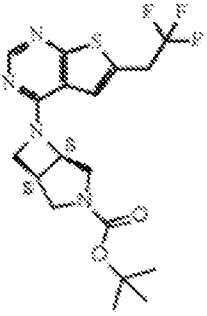
40 Preparación del producto intermedio 26:



55 Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,3 mmol), (CAS[141449-85-6]), 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tiemo[2,3-d]pirimidina (CAS[1628317-85-0]) (3,5 g, 13,9 mmol) (preparada como se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913); DIEA (2 ml, 11,9 mmol) en ACN (10 ml) se calentaron a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en agua con hielo, a continuación se añadió EtOAc y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (1,83 g) se cristalizó a partir de Et₂O, el precipitado se filtró y se secó para dar 1,6 g del producto intermedio 26.

60 El producto intermedio de la tabla a continuación se preparó mediante un método análogo a como se describe para la preparación del producto intermedio 26, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

65

NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
<p>5</p> <p>10</p> <p>Producto intermedio 27 (a partir de (1S,5S)-3-Boc-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano (CAS[956276-42-9]))</p>	

15 Preparación del producto intermedio 28

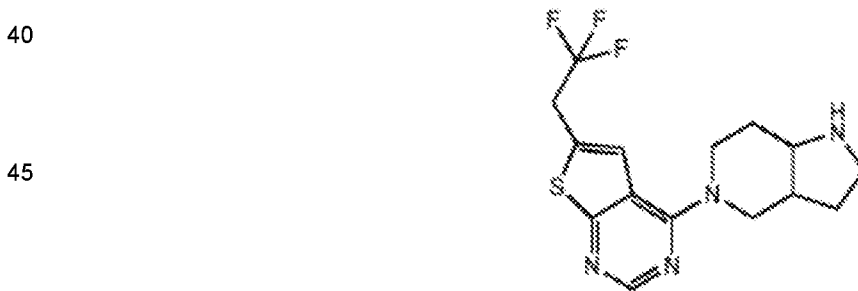


Bajo flujo de N₂, una solución de 5-Boc-octahidro-pirrol[3,4-c]piridina (CAS [351370-99-5]) (339 mg; 1,5 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS [25016-11-9]) (150 mg; 1,4 mmol) en DCE (5 ml) se agitó a t.a. Después de 10 min, NaBH(OAc)₃ (867 mg; 4,1 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (500 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice irregular 12 g, gradiente de fase móvil de: 100 % de éter de petróleo, 0 % de EtOAc a 0 % de éter de petróleo, 100 % de EtOAc, después 100 % de EtOAc 0 % de MeOH a 90 % de EtOAc, 10 % de MeOH). Las fracciones que contienen producto se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 230 mg (27 %) del producto intermedio 28.

30

35

Preparación del producto intermedio 3:



A 0 °C, se añadió gota a gota una solución 4N de HCl en dioxano (25 ml, 113 mmol) a una solución del producto intermedio 1 (5 g; 11,3 mmol) en ACN (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró a continuación, se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad para dar 3 g (rendimiento 78 %) del producto intermedio 3.

55

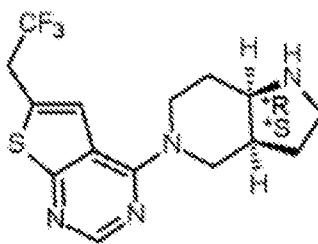
Preparación del producto intermedio 3A



y el producto intermedio 3B

5

10



15

A 0 °C, se añadió gota a gota una solución 4N de HCl en dioxano (38,5 ml, 154 mmol) a una solución del producto intermedio 1 (6,81 g; 15,4 mmol) en ACN (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró y a continuación se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad para dar 3,1 g (rendimiento 59 %) del producto intermedio 3 (como aceite amarillo).

20

La capa acuosa se saturó con NaHCO₃, después se extrajo con DCM (3 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad para dar un lote adicional de 2,2 g (rendimiento 41 %) del producto intermedio 3 (como aceite amarillo). Los dos lotes se sometieron a SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, fase móvil: 78 % de CO₂, 22 % de MeOH (0,50 % de iPrNH₂)). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 2,15 g (rendimiento del 42 %) del producto intermedio 3A y 2,23 g (rendimiento del 42 %) del producto intermedio 3B.

25

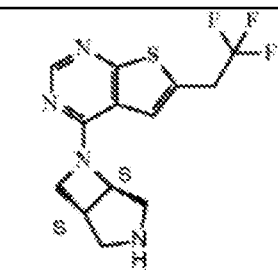
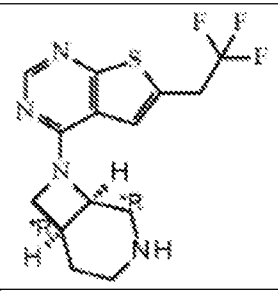
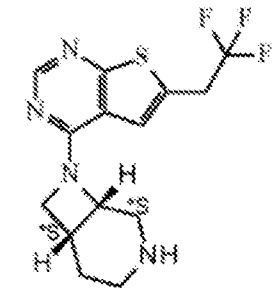
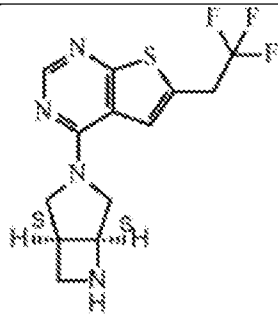
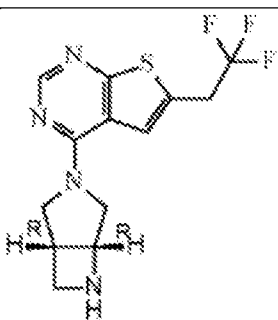
Los productos intermedios de la tabla a continuación se prepararon mediante un método análogo a como se describe para la preparación del producto intermedio 3, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

30

NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
Producto intermedio 4 (a partir del producto intermedio 2)	
Producto intermedio 29 (a partir del producto intermedio 20)	
Producto intermedio 30 (a partir del producto intermedio 26)	

60

65

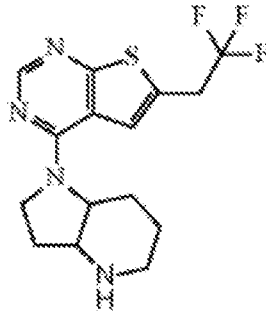
<p>5</p> <p>Producto intermedio 31 (a partir del producto intermedio 27)</p>	
<p>10</p> <p>15</p> <p>Producto intermedio 32 (a partir del producto intermedio 21A)</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>Producto intermedio 33 (a partir del producto intermedio 21B)</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>Producto intermedio 34 (a partir del producto intermedio 23)</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>Producto intermedio 35 (a partir del producto intermedio 24)</p>	

55 Preparación del producto intermedio 36

60

65

5



10

15

A 0 °C, se añadió gota a gota una solución 4N de HCl en dioxano (10 ml, 40 mmol) a una solución del producto intermedio 25 (530 mg; 1,2 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró, para dar 500 mg del producto intermedio 36.

20

El producto intermedio de la tabla a continuación se preparó mediante un método análogo a como se describe para la preparación del producto intermedio 36, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

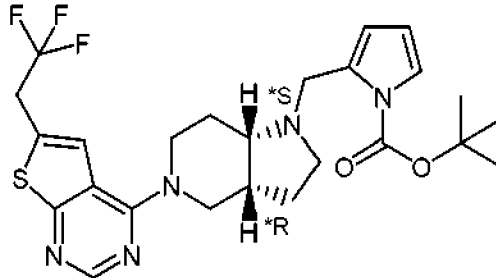
NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
Producto intermedio 37 (a partir del producto intermedio 28)	

25

30

Preparación del producto intermedio 5:

35



40

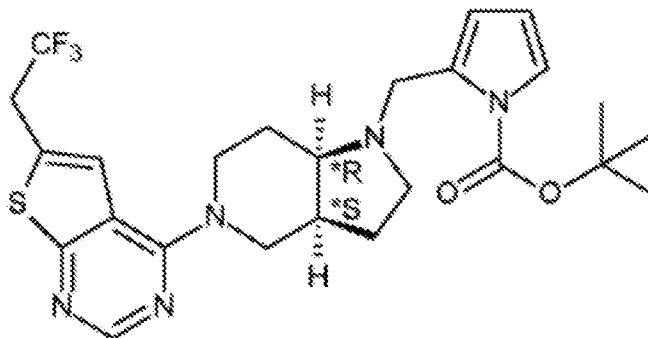
45

Intermedio 3A (100 mg, 0,29 mmol), 2-(clorometil)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (CAS[1420899-93-9] preparado como se describe en Chemical Communications 2015, 51(18), 3842- 3845) (95 mg, 0,44 mmol) y K₂CO₃ (121 mg, 0,88 mmol) en ACN (8 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un residuo (0,15 g). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm, 24 g, fase móvil: 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 40 mg (rendimiento del 26 %) del producto intermedio 5.

50

Preparación del producto intermedio 45:

55



60

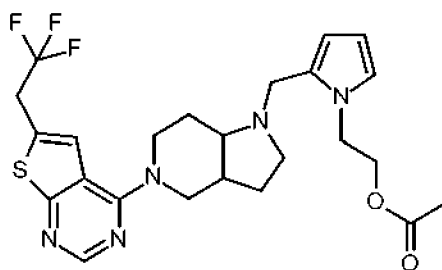
65

Bajo flujo de N₂, el producto intermedio 3B (300 mg; 0,9 mmol) y N-boc-pirrol-2-carboxaldehído (CAS[161282-57-1]) (206 mg; 1,0 mmol) en DCM (12 ml) se agitó a t.a. Después de 4 h, la mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió NaBH(OAc)₃ (372 mg; 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla se vertió en agua helada, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (500 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice irregular 24 g, fase móvil: 0,1 % de NH₄OH, 98 % de DCM, 2 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y se evaporaron a sequedad produciendo 140 mg del producto intermedio 45.

El producto intermedio de la tabla a continuación se preparó mediante un método análogo a como se describe para la preparación del producto intermedio 45, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
Producto intermedio 38 (a partir del producto intermedio 3 y 1H-pirazol-4-carboxaldehído, 1-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2il)etilo] (CAS[1899833-28-3])	

Preparación del producto intermedio 39

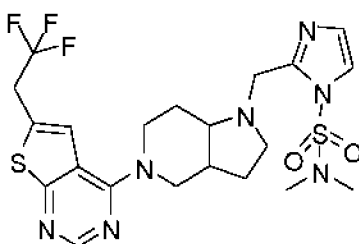


Bajo flujo de nitrógeno, se añadió acetato de 2-(2-formil-1H-pirrol-1-il)etilo (274 mg, 1,35 mmol) a una solución del producto intermedio 3 (500 mg, 1,23 mmol) en DCM seco (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (520 mg, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la mezcla se separó. Se extrajo la fase acuosa con DCM dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, después, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar 250 mg (rendimiento 67 %) del producto intermedio 39.

El producto intermedio de la tabla a continuación se preparó mediante un método análogo a como se describe para la preparación del producto intermedio 39, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

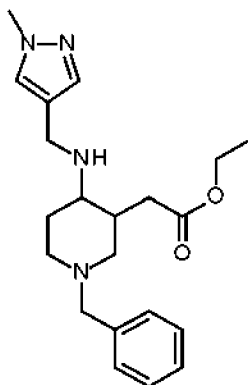
NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
Producto intermedio 40 (a partir del producto intermedio 3B)	

Preparación del producto intermedio 41:



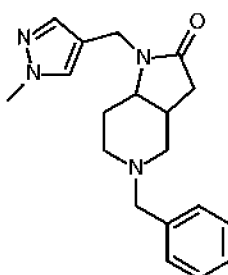
Se añadió 2-(clorometil)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (CAS [935862-81-0]) (67 mg, 0,51 mmol) a una solución del producto intermedio 3 (300 mg, 0,9 mmol) y K_2CO_3 (363 mg, 2,6 mmol) en ACN (10 ml). La solución se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (500 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 24 g, fase móvil: 0,1 % de NH_4OH , 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y fueron evaporadas a sequedad produciendo 250 mg del producto intermedio 41.

Preparación del producto intermedio 42:



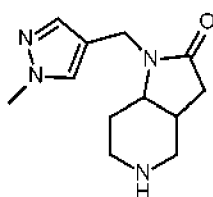
Bajo flujo de N_2 , una solución de éster etílico del ácido (1-bencil-4-oxo-piperidin-3-il)-acético (CAS [6947-75-7]) (3,7 g; 10 mmol) y (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina (CAS[400877-05-6]) (1,4 g; 12 mmol) y ácido acético (300 mg; 5 mmol) en DCE (70 ml) se agitó a t.a. Después de 30 min, $NaBH(OAc)_3$ (10,6 g; 50 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (pH=8). El filtrado se decantó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo (5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 80 g, gradiente de fase móvil: 100 % de DCM, 0 % de MeOH a 75 % de DCM, 25 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad y se secaron dando 3,34 g (rendimiento del 90 %) del producto intermedio 42.

Preparación del producto intermedio 43:



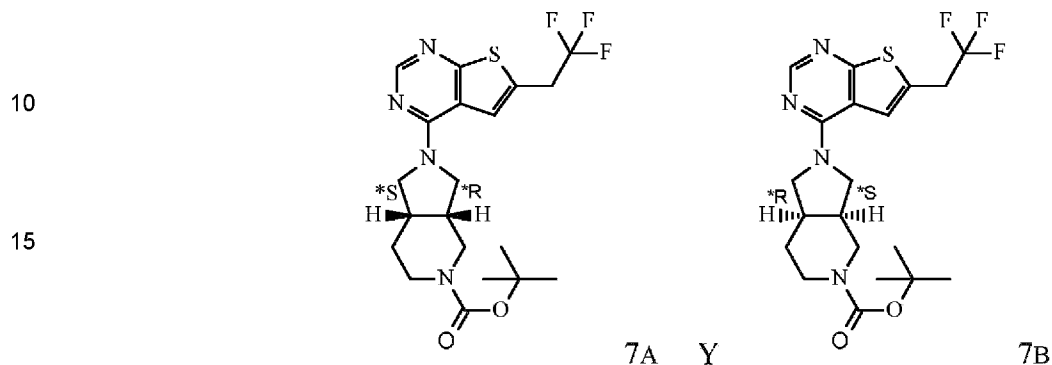
Bajo flujo N_2 , NaH (1,1 g; 27 mmol) se añadió a una solución del producto intermedio 42 (3,34 g; 9 mmol) en THF (100 ml) a t.a. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo, una solución de NH_4Cl se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (3,5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 80 g, gradiente de fase móvil: 100 % de DCM, 0 % de MeOH a 85 % de DCM, 15 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad y se secaron dando 2,37 g (rendimiento 81 %) del producto intermedio 43.

Preparación del producto intermedio 44:



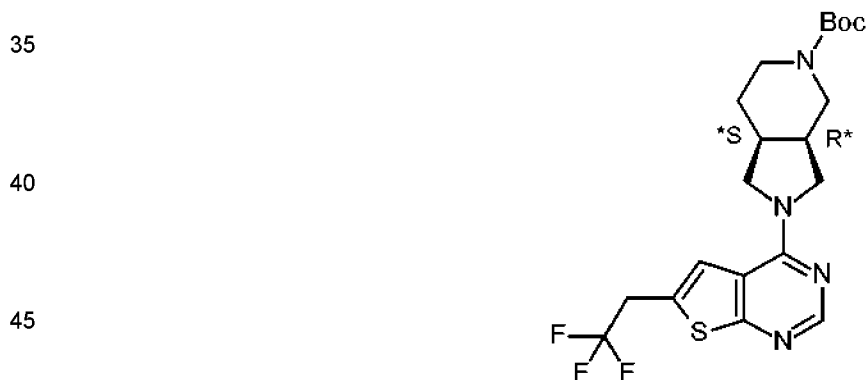
Una mezcla del producto intermedio 43 (2,37 g; 7,3 mmol) en MeOH (50 ml) se hidrogenó a 20 °C (50 psi) con paladio sobre carbón activado (2 g; 1,9 mmol). Después de la absorción de hidrógeno (1 eq), el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar 1,5 g (rendimiento 88 %) del producto intermedio 44.

5 Preparación de producto intermedio



(3aR, 7aS)-octahidro-pirrollo[3,4-c]piridina-5-carboxilato cis mezcla relativa (CAS[1257389-94-8]) (5,1 g; 22,5 mmol); 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno-[2,3-(2,3-d)] pirimidina (CAS [1628317-85-0]) (5,2 g, 20,5 mmol), DIEA (10,7 ml, 61,5 mmol) en PrOH (150 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró a continuación. El residuo se vertió en agua con hielo, a continuación se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (10,64 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 40 µm 220 g, fase móvil: 60 % de heptano, 35 % de EtOAc). Las fracciones que contienen el compuesto fueron recogidas y evaporadas a sequedad. El residuo resultante (7,3 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5 µm 250*30 mm, fase móvil: 76 % de CO₂, 24 % de i-PrOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y se evaporaron a sequedad produciendo 3,54 g del producto intermedio de enantiómero 7A y 3,71 g del producto intermedio de enantiómero 7B.

Preparación alternativa del producto intermedio 7A

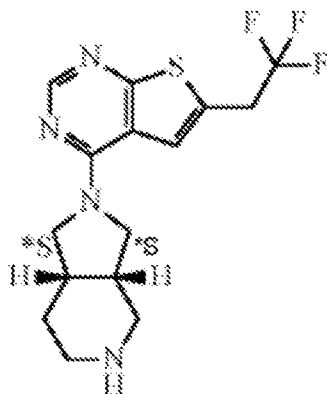


A una solución de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (4,00 g, 15,0 mmol) en PrOH (30 ml) se añadió octahidro-5H-pirrollo[3,4-c]-piridin-5-carboxilato de *tert*-butilo (3,90 g, 17,3 mmol) y DIPEA (6,20 g, 48,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se retiró el disolvente para obtener el producto en bruto. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida. La mezcla obtenida se separó por SFC: columna SFC80 (Waters) (AD 2,5*25 cm, 10 µm); fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B:IPA/ACN/DEA=80/20/0,2, gradiente A:B=65/35 que se mantiene; flujo 70 ml/min; temperatura de columna 25 °C; inyecciones de apilamiento; contrapresión 100 bares. Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó al vacío. Rendimiento: 3,00 g del producto intermedio 7A (6,78 mmol; 42,8 % de rendimiento).

Preparación del producto intermedio 8:

60

65



20 A 0 °C, se añadió gota a gota una solución 4N de HCl en dioxano (18,6 ml, 74,6 mmol) a una solución del producto intermedio 7A (3,3 g; 7,4 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se concentró a continuación se vertió en agua con hielo se basificó con una solución saturada de NaOH 3N, y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (3,2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 40 µm 40 g, fase móvil: 90 % de DCM, 10 % de MeOH (+10 % de NH₄OH)). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 2,17 g (rendimiento del 85 %) del producto intermedio 8.

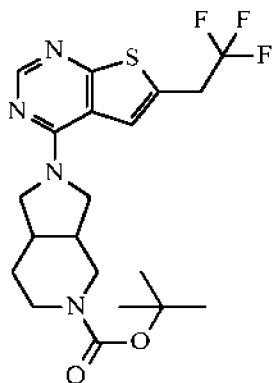
25

El producto intermedio de la tabla a continuación se preparó mediante un método análogo a como se describe para la preparación del producto intermedio 8, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

30

NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
35 40 45 Producto intermedio 9 (a partir del producto intermedio 7B)	

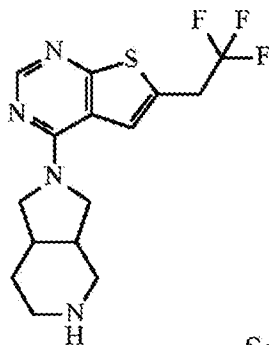
Preparación del producto intermedio 10



65 5-boc-octahidro-pirrol[3,4-c]piridina (CAS[351370-99-5]) (1,2 g; 5,4 mmol); 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (CAS [1628317-85-0]) (1,3 g, 5 mmol), DIEA (2,7 ml, 15,2 mmol) en iPrOH (20 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y después se concentró. El residuo (2,5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, (gradiente

de fase móvil de: 100 % de éter de petróleo, 0 % de EtOAc a 10 % de éter de petróleo, 90 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 200 mg del producto intermedio 10 y 600 mg de una fracción impura del producto intermedio 10 (no fue pura).

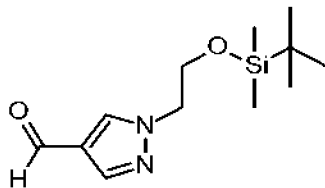
5 Preparación del producto intermedio 11:



Sal de HCl

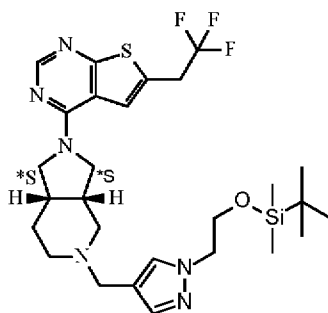
A 0 °C, se añadió gota a gota una solución 4N de HCl en dioxano (8 ml, 32 mmol) a una solución del producto intermedio 10 (600 mg; 1,4 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla se evaporó a sequedad produciendo 720 mg de intermedio 11 como sal de HCl.

25 Preparación del producto intermedio 12



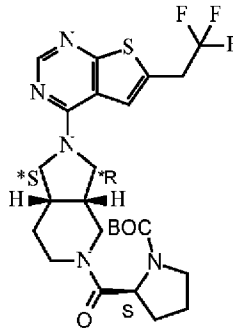
35 2-bromoetoxi-*t*-butildimetilsilano (CAS [86864-60-0]) (2,4 ml; 11,4 mmol) se añadió a una solución de 1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS [35344-95-7]) (910 mg; 9,5 mmol) y K₂CO₃ (1,6 g; 11,4 mmol) en ACN (18 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 40 µm 120 g, gradiente de fase móvil de: 100 % de DCM, 0 % de MeOH a 95 % de DCM, 5 % MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 1,6 g (65 %) del producto intermedio 12.

Preparación del producto intermedio 13



Bajo flujo de N₂, una solución del producto intermedio 8 (112 mg; 0,3 mmol) y producto intermedio 12 (100 mg; 0,4 mmol) en THF (5 ml) se agitó a t.a. Después de 3 h, NaBH(OAc)₃ (139 mg; 0,7 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución de NaOH 3 N y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (170 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice irregular 12 g, gradiente de fase móvil 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 fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 71 mg del producto intermedio 13.

Preparación del producto intermedio 16



Bajo flujo de N₂ a 10 °C, HBTU (101 mg; 0,3 mmol) se añadió a una solución de Boc-L-prolina (CAS [15761-39-4]) (57 mg; 0,3 mmol) y DIEA (0,2 ml; 1,3 mmol) en DMF (3 ml). La solución se agitó a 10 °C durante 30 min, después, el producto intermedio 8 (100 mg; 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 h. La solución se vertió en agua enfriada, una solución al 10 % de K₂CO₃ y EtOAc.

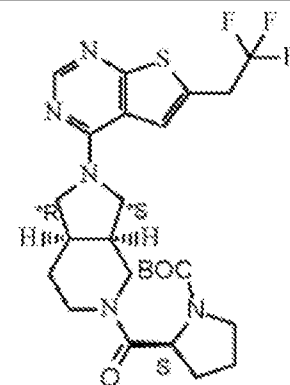
La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 114 mg del producto intermedio 16. El producto intermedio se usó sin ninguna purificación para la siguiente etapa.

Los productos intermedios de la tabla a continuación se prepararon mediante un método análogo a como se describe para la preparación del producto intermedio 16, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

NÚMERO DEL PRODUCTO INTERMEDIO	Estructura
<p>Producto intermedio 17 (a partir del producto intermedio 8 y ácido (S)-5-boc azaespiro[2,4]heptano-6-carboxílico (CAS [1129634-44-1]))</p>	
<p>Producto intermedio 18 (a partir del producto intermedio 9 y ácido (S)-5-boc azaespiro[2,4]heptano-6-carboxílico (CAS[1129634-44-1]))</p>	

5

Producto intermedio 19 (a partir del producto intermedio 9 y boc L-prolina (CAS [15761-39-4]))



10

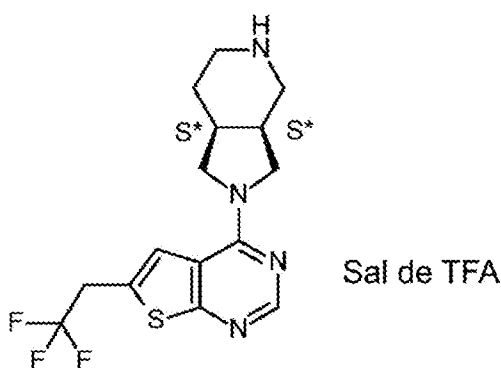
15

Preparación del producto intermedio 47 (sal de tfa del producto intermedio 8)

20

25

30

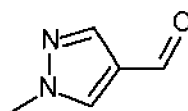


35

A una solución del producto intermedio 7A (3,00 g, 6,78 mmol) en CH₃OH (100 ml) se añadió TFA (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se retiró para obtener el producto intermedio 47 (2,70 g, 4,26 mmol, sal de TFA), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del producto intermedio 48

40



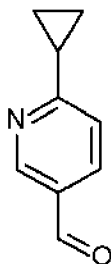
45

A una solución de 1H-pirazol-4-carbaldehído (1,00 g, 10,4 mmol) en DMF (40 ml) se añadió yodometano (1,48 g, 10,4 mmol) y Cs₂CO₃ (10 g, 31,2 mmol). Después de agitar a 60 °C durante la noche, la mezcla de reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto intermedio 48 (1,00 g, rendimiento 87 %).

Preparación del producto intermedio 49

50

55



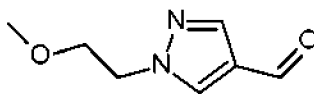
60

A una solución de 6-bromonitinaldehído (500 mg, 2,70 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió ácido ciclopropil borónico (258 mg, 8,10 mmol), Cs₂CO₃ (2,616 g, 8,10 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 10 %). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. Posteriormente, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EA. Los extractos combinados se concentraron al vacío y se purificaron por TLC preparativa para producir el producto intermedio 49 (300 mg, rendimiento 75,2 %).

65

Preparación del producto intermedio 50

5

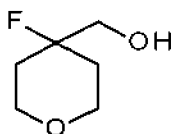


10

A una solución de 1H-pirazol-4-carbaldehído (500 mg, 5,20 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 1-bromo-2- metoxietano (713 mg, 5,2 mmol) y Cs₂CO₃ (3,40 g, 10,4 mmol). Después de agitar a 60 °C durante la noche, se añadió agua (20 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el producto intermedio 50 (520 mg, rendimiento 65 %).

Preparación del producto intermedio 51

15



20

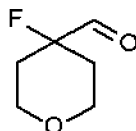
A una mezcla de 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (840 mg, 5,18 mmol) en THF (20 ml) se añadió LAH (394 mg, 10,36 mmol) bajo N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. 10 ml de NH₄Cl saturado. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa. La mezcla se filtró y se extrajo con EA (10 ml * 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para producir el producto intermedio 51 ((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol) (550 mg, 4,10 mmol, rendimiento 80 %) como aceite que se usó directamente en la siguiente etapa.

25

¹H RMN CD₃OD (400 MHz): δ 3,81-3,85 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 1,67-1,90 (m, 4H).

Preparación del producto intermedio 52

30



35

A una mezcla del producto intermedio 51 (550 mg, 4,10 mmol) en acetona (50 ml) se añadió IBX (4,59 g, 16,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EA:PE =10: 1) para producir el producto intermedio 52 (250 mg, 1,896 mmol, rendimiento 45 %) como aceite.

40

Preparación del producto intermedio 53

Véase la tabla del Ejemplo B10.

45

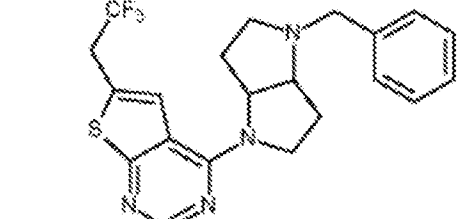
Preparación del producto intermedio 54

50

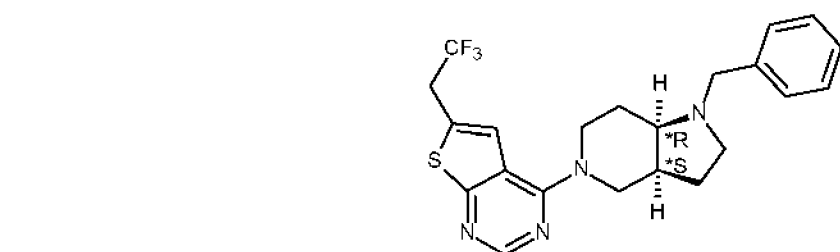
55

60

65

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
<p>5</p> <p>Compuesto 2 (a partir del producto intermedio 4)</p> <p>10</p>	

Ejemplo B2



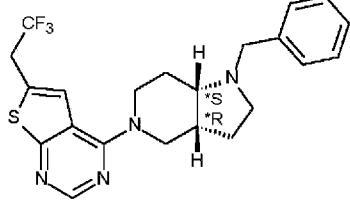
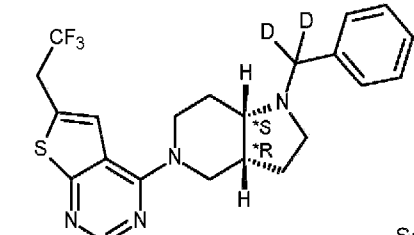
25 $C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot 1,72 HCl \cdot 1,25 H_2O$

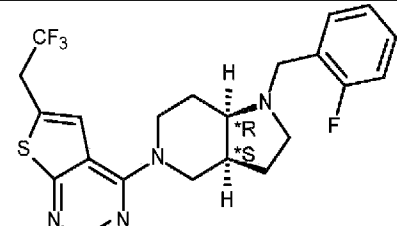
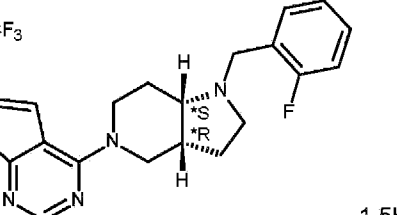
Preparación de los compuestos 3 y 3A:

30 Se añadió bromuro de bencilo (0,14 ml, 1,2 mmol) a una solución del producto intermedio 3B (372 mg, 1,1 mmol) y K_2CO_3 (450 mg, 3,26 mmol) en ACN (8 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 300 g, fase móvil: Gradiente de 98 % de DCM, 2 % de MeOH (+10 % de NH_4OH) a 96 % de DCM, 4 % de MeOH (+10 % de NH_4OH)). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 315 mg (rendimiento 67 %) del compuesto 3. El compuesto se disolvió en 5 ml de acetona y HCl 4N en dioxano (2 eq, 0,36 ml, 1,45 mmol) se añadió gota a gota a 10 °C. Et_2O se añadió y, después de 30 min, un precipitado se filtró y se secó dando 185 mg (rendimiento 33 %) del compuesto 3 como una sal de HCl ($C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot 1,72 HCl \cdot 1,25 H_2O$). La capa madre se evaporó a sequedad para dar un residuo que se basificó con NH_4OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, filtrado y evaporado a sequedad para dar 100 mg (rendimiento del 21 %) de una fracción de la base libre del compuesto 3 (compuesto 3A).

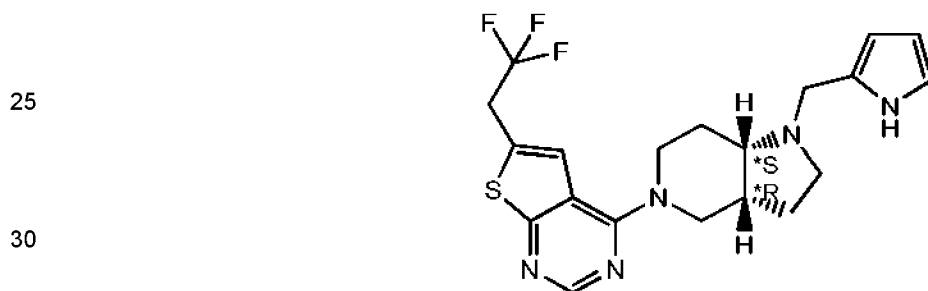
40

Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon usando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 3, comenzando a partir de los materiales de partida respectivos

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
<p>45</p> <p>Compuesto 4 como una sal de HCl (1,7HCl. 1,1H₂O) (a partir del producto intermedio 3A) (MP = 128 °C/kofler)</p> <p>50</p>	 <p>1,7HCl . 1,1H₂O</p>
<p>55</p> <p>Compuesto 5 como una sal de HCl (a partir del producto intermedio 3A)</p> <p>60</p>	 <p>Sal de HCl</p>

<p>5 10</p> <p>Compuesto 6 como una sal de HCl (a partir del producto intermedio 3B) (MP = 140 °C/kofler)</p>	 <p>Sal de HCl</p>
<p>15</p> <p>Compuesto 7 como una sal de HCl (1,5 HCl. 1,5H₂O) (a partir del producto intermedio 3A) (MP = 135 °C/kofler)</p>	 <p>1,5HCl . 1,5H₂O</p>

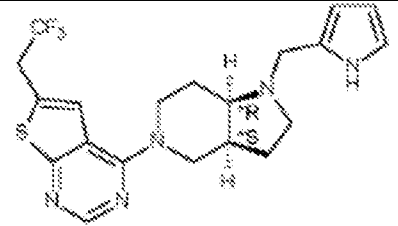
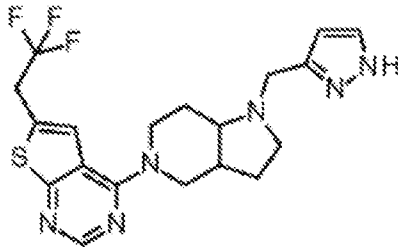
20 Ejemplo B3



35 Preparación del compuesto 8:

35 A 0 °C, se añadió gota a gota una solución 4N de HCl en dioxano (0,19 ml, 0,08 mmol) a una solución del producto intermedio 5 (40 mg, 0,08 mmol) en dioxano (2 ml) y se agitó a t.a. durante 4 h. A continuación, se añadió una cantidad adicional de solución 4N de HCl en dioxano (0,95 ml, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. Después, el residuo se recogió con DCM, se lavó con una solución de NaHCO₃ (10 %) y la capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 10 g fase móvil: Gradiente de 0,1 % de NH₄OH, 97 % de DCM, 3 % de MeOH a 0,1 % de NH₄OH, 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 25 mg (rendimiento 77 %) del compuesto 8.

45 Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon usando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 8, comenzando a partir de los materiales de partida respectivos

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
<p>50</p> <p>Compuesto 85 (a partir del producto intermedio 45)</p>	
<p>60</p> <p>Compuesto 84 (a partir del producto intermedio 53)</p>	

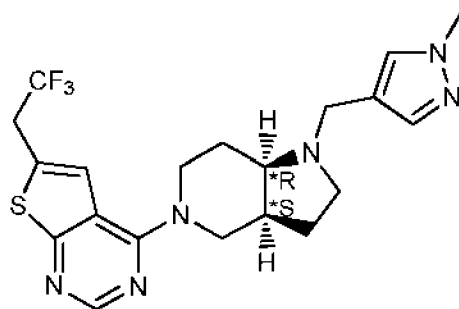
65

Ejemplo B4

5

10

15

2,6 HCl. 1,1 H₂O

Preparación del compuesto 9:

20

25

Se añadió 4-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (67 mg, 0,51 mmol) a una solución del producto intermedio 3B (135 mg, 0,39 mmol) y K₂CO₃ (164 mg, 1,18 mmol) en ACN (4 ml). La solución amarilla se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, fase móvil: 0,1 % de NH₄OH, 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 98 mg del compuesto 9. El compuesto se disolvió en acetona y se convirtió en sal de ácido clorhídrico mediante tratamiento con

30

HCl, el precipitado se filtró y el sólido se secó proporcionando 64 mg (rendimiento 29 %) del compuesto 9 como una sal de HCl (2,6HCl. 1,1 H₂O).

35

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon usando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 9, a partir de los respectivos materiales de partida

40

45

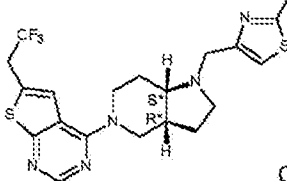
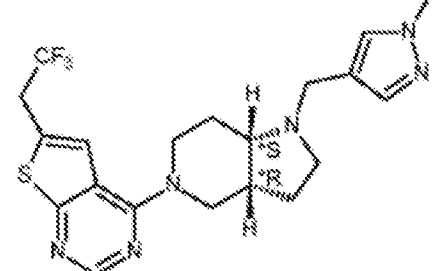
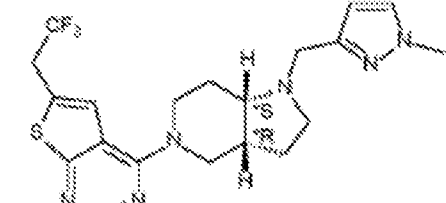
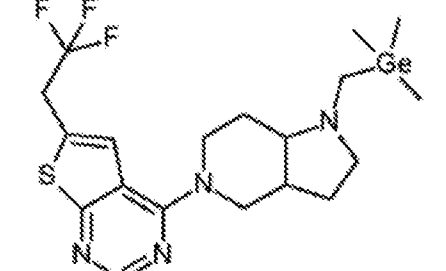
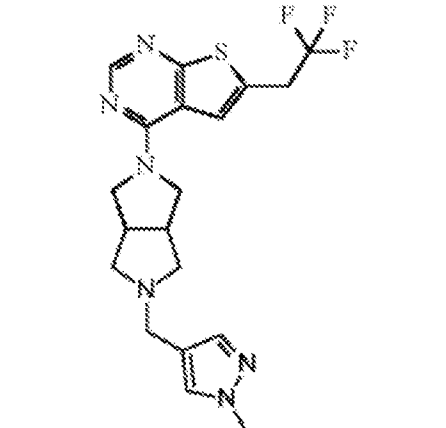
50

55

60

65

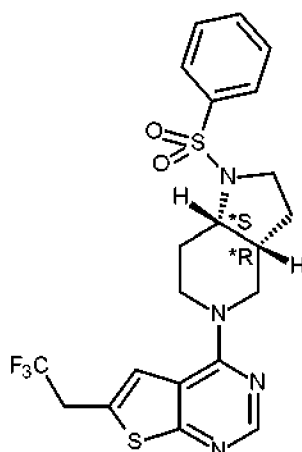
NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
Compuesto 10 (a partir del producto intermedio 3B)	
Compuesto 11 (a partir del producto intermedio 3A)	
Compuesto 12 como una sal de HCl (1,8 HCl. 2,7 H ₂ O) (a partir del producto intermedio 3B)	<p style="text-align: right;">1,8HCl . 2,7H₂O</p>

<p>5</p> <p>Compuesto 12B como una sal de HCl (a partir del producto intermedio 3A)</p>	 <p>Como sal de HCl</p>
<p>10</p> <p>Compuesto 13 (a partir del producto intermedio 3A)</p> <p>15</p>	
<p>20</p> <p>Compuesto 14 como una sal de HCl (a partir del producto intermedio 3A)</p> <p>25</p>	
<p>30</p> <p>Compuesto 15, como un aceite (a partir del producto intermedio 3)</p> <p>35</p>	
<p>40</p> <p>Compuesto 18 (a partir del producto intermedio 30)</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	

Ejemplo B5

60

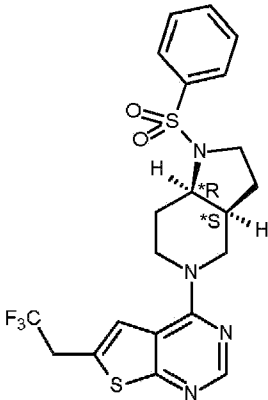
65



0,6HCl. 0,4 H₂O

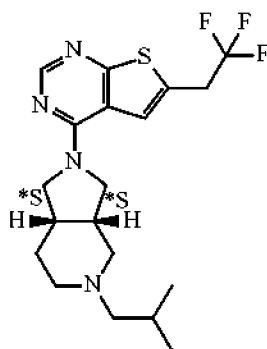
PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 16: Cloruro de bencenosulfonilo (45 μ l, 0,32 mmol) se añadió a una solución del producto intermedio 3A (0,1 g, 0,29 mmol) y K₂CO₃ (120 mg, 0,88 mmol) en ACN (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, fase móvil: 62 % de heptano, 3 % de MeOH (+10 % de NH₄OH), 35 % de EtOAc). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 105 mg (rendimiento del 74 %) del compuesto 16. El compuesto se disolvió en acetona y se convirtió en sal de ácido clorhídrico mediante tratamiento con HCl, el precipitado se filtró y el sólido se secó proporcionando 70 mg (rendimiento 47 %) del compuesto 16 como una sal de HCl (C₂₁H₂₁F₃N₄O₂S₂. 0,6HCl. 0,4H₂O) (MP = 152 °C / kofler).

El compuesto en la tabla a continuación se preparó usando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 16, comenzando a partir de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
<p>Compuesto 17 como una sal de HCl (0,9 HCl. 0,3 H₂O) (a partir del producto intermedio 3 enantiómero B)</p>	 <p>0,9HCl . 0,3H₂O</p>

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 36



5

10

15

20

Bajo flujo N₂, una solución del producto intermedio 8 (250 mg; 0,7 mmol) y isobutiraldehído (CAS[78-84-2]) (75 µl; 0,82 mmol) en THF (7 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, NaBH(OAc)₃ (290 mg; 1,4 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (280 mg) se purificó por cromato-gel sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, fase móvil: 0,1 % de NH₄OH, 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 190 mg de producto que se liofilizó con ACN/agua 20/80 para dar 137 mg (51 %) del compuesto 36.

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 (s, 1H) 7,68 (br s, 1H) 3,99 - 4,14 (m, 2H) 3,55 - 3,99 (m, 4H) 2,37 - 2,49 (m, 4H) 2,24 - 2,32 (m, 1H) 2,12 (br s, 1H) 2,02 (d, *J*=7,6 Hz, 2H) 1,63 - 1,84 (m, 2H) 1,49 (br s, 1H) 0,85 (d, *J*=6,6 Hz, 6H)

Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon usando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 36 partiendo de los materiales de partida respectivos.

30

35

40

45

50

55

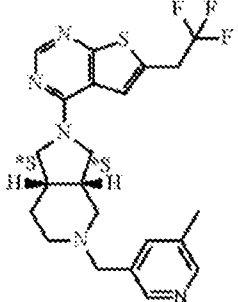
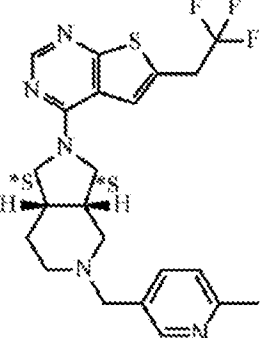
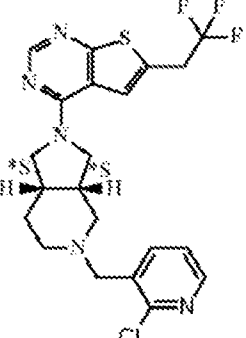
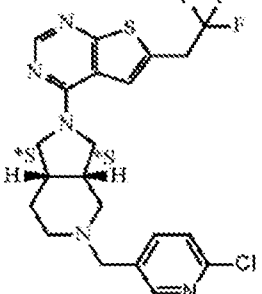
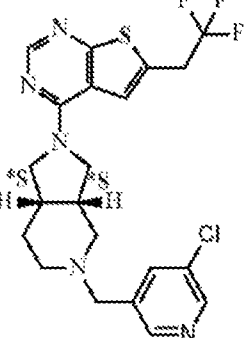
60

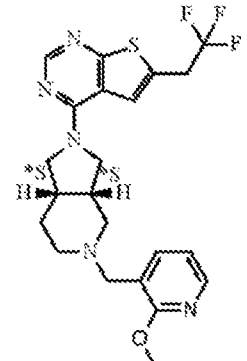
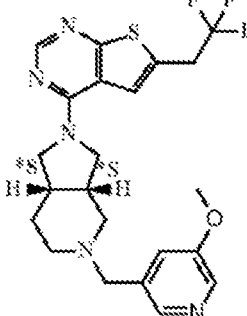
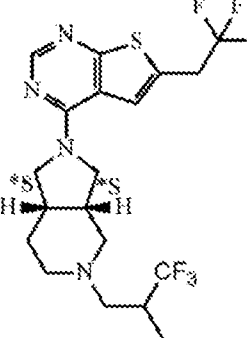
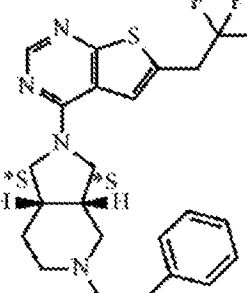
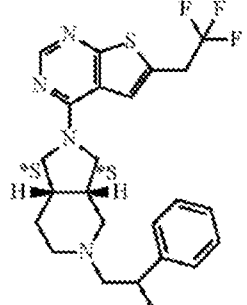
65

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
Compuesto 45 (a partir del producto intermedio 8)	
Compuesto 71B (a partir del producto intermedio 8)	

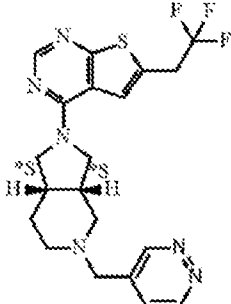
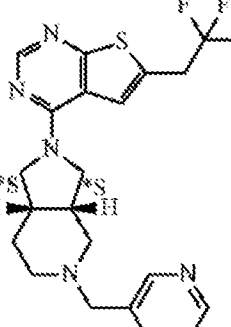
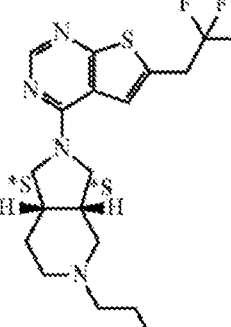
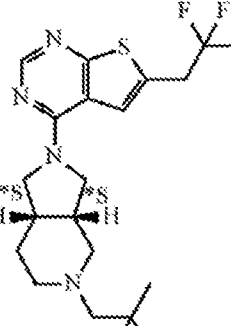
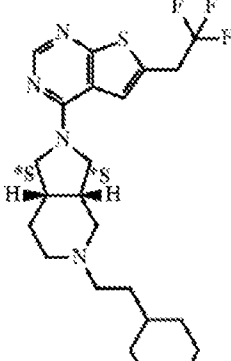
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>Compuesto 67 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>Compuesto 69 (a partir del producto intermedio 9) (punto de fusión 109 °C Kofler)</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>Compuesto 37 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>Compuesto 38 (a partir del producto intermedio 8)</p>	

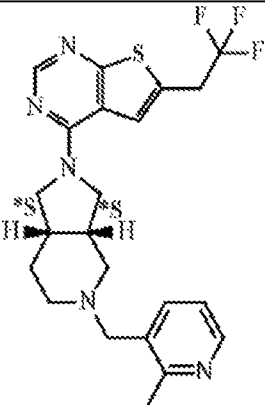
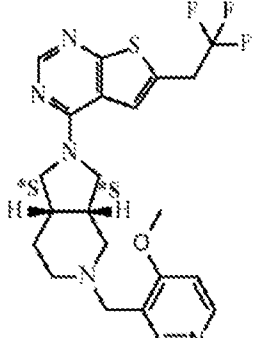
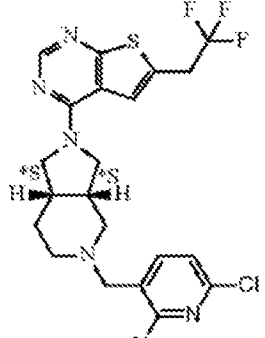
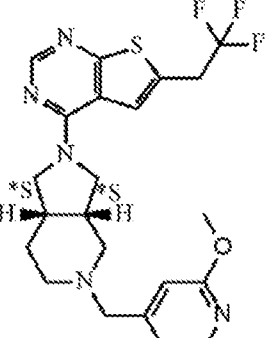
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>Compuesto 39 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>Compuesto 40 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>Compuesto 41 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>Compuesto 42 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>Compuesto 43 (a partir del producto intermedio 8)</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>Compuesto 44 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>Compuesto 46 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>Compuesto 47 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>Compuesto 48 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>Compuesto 49 (a partir del producto intermedio 8)</p>	

<p>5</p> <p>10</p>	<p>Compuesto 50 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>15</p> <p>20</p>	<p>Compuesto 51 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p>	<p>Compuesto 52 (a partir de productos intermedios)</p>	
<p>40</p> <p>45</p>	<p>Compuesto 53 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>Compuesto 54 (a partir del producto intermedio 8)</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>Compuesto 55 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>Compuesto 56 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>Compuesto 57 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>Compuesto 58 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>Compuesto 59 (a partir del producto intermedio 8)</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>Compuesto 60 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>Compuesto 61 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>Compuesto 62 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>Compuesto 63 (a partir del producto intermedio 8)</p>	

5

10

15

20

25

30

35

40

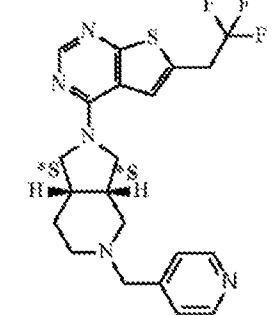
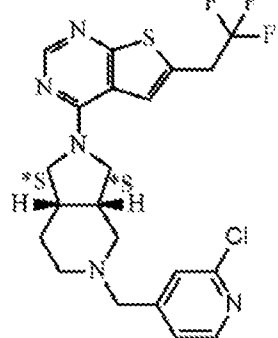
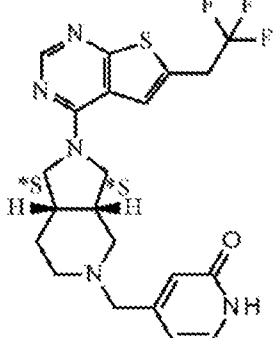
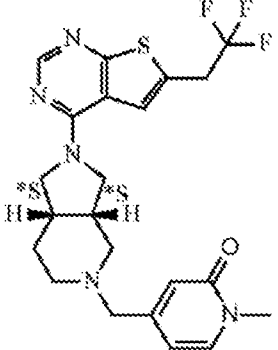
45

50

55

60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>Compuesto 64 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>Compuesto 65 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>Compuesto 66 (a partir del producto intermedio 8)</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>Compuesto 68 (a partir del producto intermedio 8)</p>	

Ejemplo B7

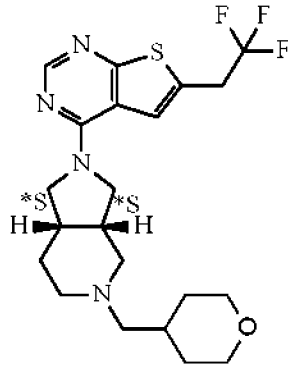
Preparación del compuesto 70

55

60

65

5



10

15

Bajo flujo de N₂, una solución del producto intermedio 8 (107 mg; 0,3 mmol) y tetrahidropiran-4-carbaldehído (CAS [50675-18-8]) (39 µl; 0,37 mmol) en THF (3 ml) se agitó a t.a. Después de 3 h, NaBH(OAc)₃ (130 mg; 0,6 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El compuesto (82 mg) se llevó a Et₂O, el precipitado se filtró y se secó para dar 32 mg del compuesto 70 (M.P : 160 °C /Kofler) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8,29 (s, 1H) 7,63 (s, 1H) 3,99 (q, *J*=11,0 Hz, 2H) 3,63 - 3,92 (m, 6H) 3,22 - 3,37 (m, 2H) 2,51 - 2,59 (m, 2H) 2,29 - 2,47 (m, 4H) 2,08 - 2,24 (m, 2H) 1,42 - 1,84 (m, 5H) 1,16 (br d, *J*=12,3 Hz, 2H)

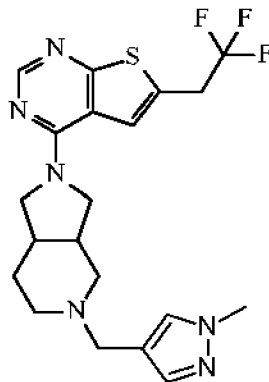
20

Ejemplo B 8

25

Preparación del compuesto 71

30

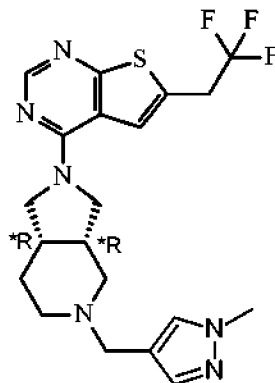


35

40

y compuesto 71A

45



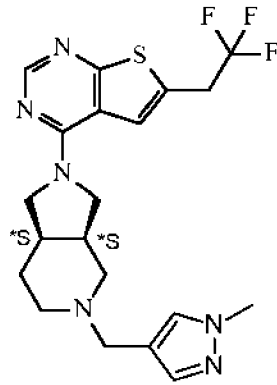
50

55

y compuesto 71B

60

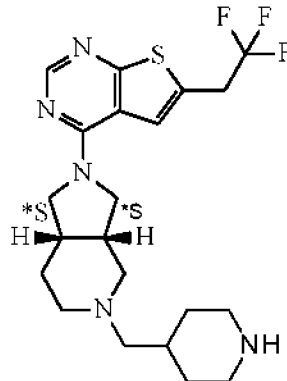
65



Bajo flujo de N_2 , $NaBH(OAc)_3$ (2,4 g; 11 mmol)₃ se añadió a una solución del producto intermedio 11 (840 mg; 2,2 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS [25016-11-9]) (786 mg; 7,1 mmol) y Et_3N (1 ml; 6,7 mmol) en DCE (20 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 80 g, gradiente de fase móvil: 100 % de éter de petróleo, 0 % de EtOAc a 0 % de éter de petróleo, 100 % de EtOAc y 100 % de EtOAc, 0 % de MeOH a 80 % de EtOAc, 20 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y fueron evaporadas a sequedad dando 500 mg del compuesto 71 que se sometió a SFC en fase quirál (fase estacionaria 10 μm 250*30 mm, fase móvil: 55 % de CO_2 , 45 % de MeOH(0,10 % de $iPrNH_2$)). Las fracciones que contenían productos se recogieron y se evaporaron hasta sequedad. El primer producto eluido se liofilizó con ACN/agua 20/80 produciendo 240 mg (24 %) del compuesto 71A. El segundo compuesto eluido se liofilizó con ACN/agua 20/80 produciendo 200 mg (21 %) del compuesto 71B. El compuesto 71 se liofilizó con ACN/agua 20/80 produciendo 20 mg (2 %) del compuesto 71.

Ejemplo B9

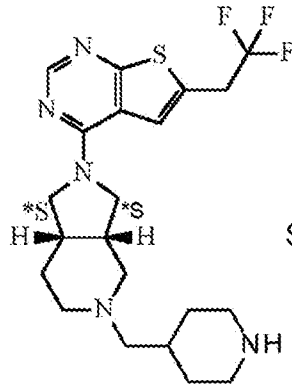
Preparación del compuesto 70B (conversión)



A 0 °C, se añadió gota a gota una solución 4N de HCl en dioxano (0,4 ml, 1,4 mmol) a una solución del compuesto 20 (67 mg; 0,1 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución de NaOH 3N y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 45 mg del compuesto 70B.

Preparación del compuesto 70C (conversión)

5



Sal de TFA

10

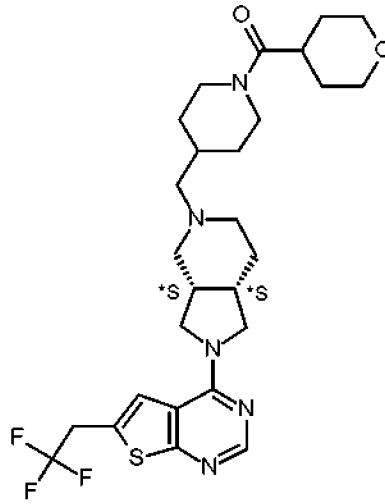
15

A una solución del compuesto 20 (1,90 g, 3,53 mmol) en 20 ml de DCM se añadieron 5 ml de TFA. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla se concentró para producir el compuesto 70 C (2,00 g, rendimiento 100 %) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Preparación del compuesto 91

25



30

35

40

A una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (44,0 mg, 0,335 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HOBt (68,0 mg, 0,502 mmol), EDCI (96,0 mg, 0,502 mmol) y TEA (0,28 ml, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, se añadió el compuesto 70C (300 mg, 0,335 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 91 (43,0 mg, rendimiento 23,6 %) como un sólido blanco.

45

50

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 3H), 3,94-3,86 (m, 3H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 3H), 1,94-1,73 (m, 6H), 1,66-1,60 (m, 3H), 1,15-1,04 (m, 2H).

55

Preparación del compuesto 92

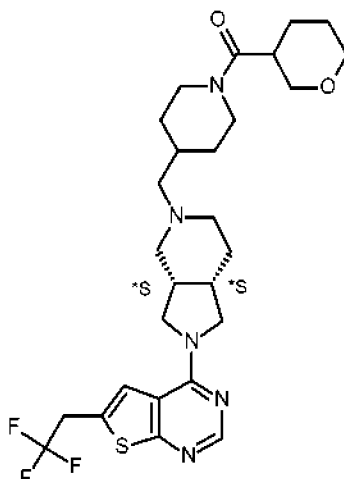
60

65

5

10

15



20

25

A una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (44,0 mg, 0,335 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HOBt (68,0 mg, 0,502 mmol), EDCI (96,0 mg, 0,502 mmol) y TEA (0,28 ml, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, se añadió el compuesto 70C (300 mg, 0,335 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 92 (45 mg, rendimiento 24,3 %) como un sólido blanco.

30

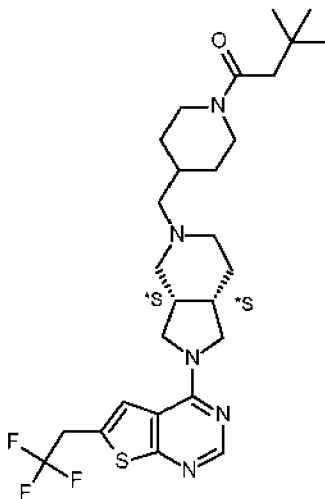
Preparación del compuesto 93

35

40

45

50



55

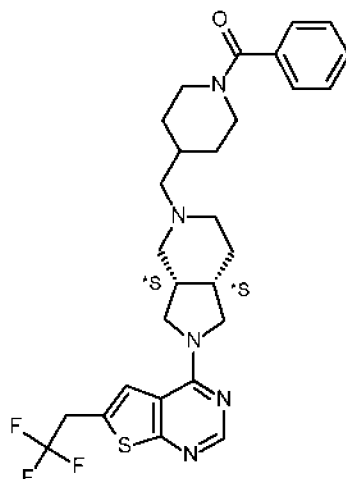
A una solución del compuesto 70C (300 mg, 0,335 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (45,0 mg, 0,335 mmol) y TEA (0,28 ml, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 93 (57 mg, rendimiento 31,6 %) como un sólido blanco.

60

Preparación del compuesto 94

65

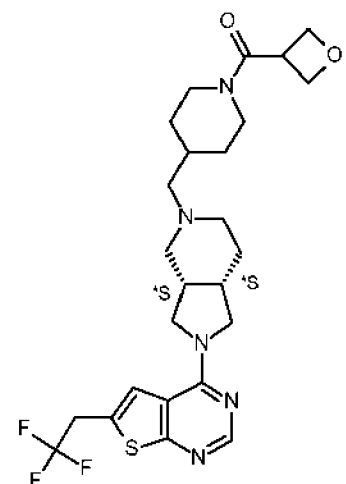
¹H RMN CD₃OD (400 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 7H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,67-2,23 (m, 11H), 1,91-1,83 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,19-1,06 (m, 11H).



20 A una solución del compuesto 70C (300 mg, 0,335 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de benzoilo (47,0 mg, 0,335 mmol) y TEA (0,28 ml, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 94 (70,0 mg, rendimiento 38,8 %) como un sólido blanco.

25 ¹H RMN CD₃OD (400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,42-7,40 (m, 2H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 5H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 2H).

30 Preparación del compuesto 95

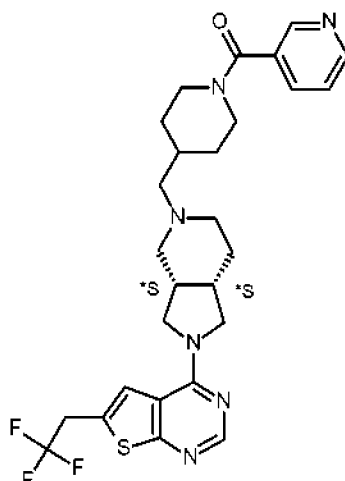


50 A una solución de ácido oxetano-3-carboxílico (35,0 mg, 0,335 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HOBt (68,0 mg, 0,502 mmol), EDCI (96 mg, 0,502 mmol) y TEA (0,28 ml, 2,00 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, se añadió el compuesto 70C (300 mg, 0,335 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 95 (41 mg, rendimiento 23,4 %) como un sólido blanco.

55 ¹H RMN CD₃OD (400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 4H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 3H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,74-2,46 (m, 6H), 2,28-2,21 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,13-1,02 (m, 2H).

60 Preparación del compuesto 96

65

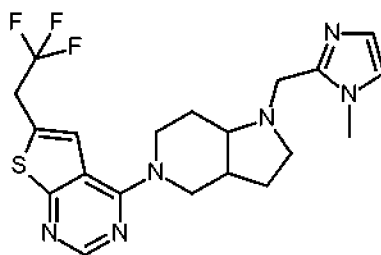


A una solución de ácido nicotínico (35,0 mg, 0,335 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HOBt (68 mg, 0,502 mmol), EDCI (96 mg, 0,502 mmol) y TEA (0,28 ml, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, se añadió el compuesto 70C (300 mg, 0,335 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 96 (65,0 mg, rendimiento 35,1 %) como un sólido blanco.

¹H RMN CD₃OD (400 MHz) δ 8,64-8,60 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,02-3,77 (m, 6H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,68-2,47 (m, 5H), 2,26-2,25 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,29-1,11 (m, 2H).

Ejemplo B10

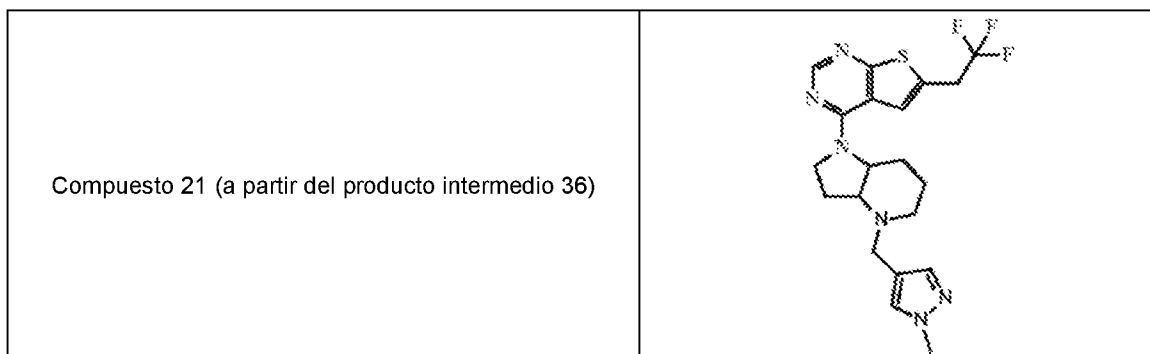
Preparación del compuesto 19



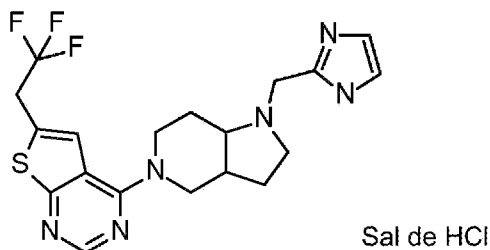
Bajo flujo de nitrógeno, se añadió 1-metil-2-imidazol-carboxaldehído (137,4 mg, 1,25 mmol) a una solución del producto intermedio 3 (250 mg, 0,61 mmol) en DCM seco (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después NaBH(OAc)₃ (260 mg; 1,23 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, 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, fase móvil: Gradiente de 0,5 % de NH₄OH, 97 % de DCM, 3 % de MeOH a 0,5 % de NH₄OH, 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 75 mg (rendimiento del 21 %) del producto que se liofilizó con acetonitrilo/agua 20/80 para dar 45 mg del compuesto 19.

El compuesto y el producto intermedio en la tabla a continuación se prepararon usando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 19, comenzando a partir de los respectivos materiales de partida.

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
Producto intermedio 53 (a partir del producto intermedio 3)	



15 Preparación del compuesto 22



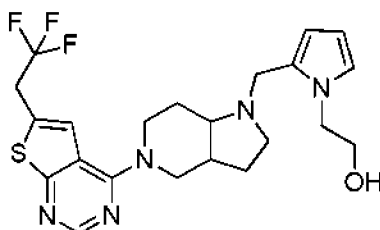
20

25

30 A 5 °C, una solución de HCl 4N en dioxano (1,2 ml; 4,7 mmol) se añadió gota a gota a una solución del producto intermedio 41 (250 mg; 0,5 mmol) en ACN (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 horas. La solución se evaporó a sequedad y se recogió con Et₂O. El residuo (200 mg) se recogió con Et₂O y pentano, el precipitado se filtró y se secó para dar 182 mg (66 %) del compuesto 22 (sal de HCl). M.P: 140 °C (Kofler).

Ejemplo B11

35 Preparación del compuesto 23



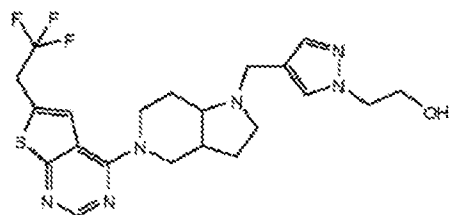
40

45

50

55 Producto intermedio 39 (250 mg, 0,5 mmol), una solución 3 N de NaOH (0,8 ml; 2,5 mmol) en MeOH (10 ml) se calentaron a 60 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en agua, se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, fase móvil: 0,1 % de NH₄OH, 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 100 mg de un producto puro y otra fracción 90 mg de un producto impuro. El producto puro se liofilizó con acetonitrilo/agua 20/80 para dar 75 mg del compuesto 23.

El compuesto en la tabla a continuación se preparó mediante un método análogo como se describe para la preparación del compuesto 23 comenzando a partir de los materiales de partida respectivos.

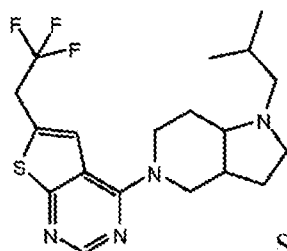
COMPUESTO INTERMEDIO	Estructura
<p>60</p> <p>Compuesto 24 (a partir del producto intermedio 40)</p> <p>65</p>	

Ejemplo B12

Preparación del compuesto 25

5

10



Sal de HCl

15

20

Bajo flujo de N_2 , una solución del producto intermedio 3 (200 mg; 0,6 mmol) e isobutiraldehído (CAS[78-84-2]) (107 μ l; 1,2 mmol) y ácido acético (67 μ l; 1,2 mmol) en THF (5 ml) se agitó a t.a. Después de 4 h, $NaBH(OAc)_3$ (372 mg; 1,7 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (235 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 24 g, fase móvil: 0,1 % de NH_4OH , 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones que contienen el compuesto fueron recogidas y evaporadas a sequedad. El compuesto se disolvió en 2 ml de ACN y HCl 4N (1 eq, 62 μ l, 0,25 mmol) se añadió gota a gota a 10 °C. Et_2O se añadió y, después de 15 h, se filtró un precipitado y se secó dando 55 mg del compuesto 25. M.P : 140 °C (Kofler) como una sal de HCl.

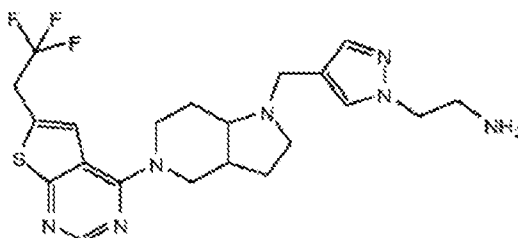
25

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 26

30

35



40

45

Hidrato de hidracina (CAS [302-01-2]) (118 μ l; 3 mmol) se añadió a una solución del producto intermedio 38 (180 mg; 0,3 mmol) en EtOH (5 ml). La solución se calentó a 70 °C durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (120 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, gradiente de fase móvil: 0,1 % de NH_4OH , 95 % de DCM, 5 % de MeOH a 1 % de NH_4OH , 90 % de DCM, 10 % de MeOH). Las fracciones que contienen el compuesto fueron recogidas y evaporadas a sequedad. El residuo (65 mg) se purificó por fase inversa (fase estacionaria: 10 μ m 30*150 mm, gradiente de fase móvil de 60 % de NH_4CO_3 (0,2 %), 40 % de ACN a 0 % de NH_4CO_3 (0,2 %), 100 % de ACN). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 32 mg de producto. El producto se liofilizó con acetonitrilo/agua 20/80 para dar 26 mg (19 %) del compuesto 26.

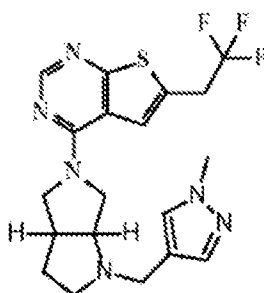
50

Ejemplo B14

Preparación del compuesto 27

55

60



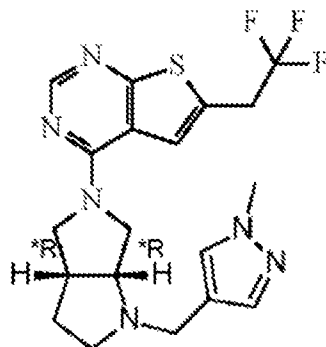
65

Compuesto 27A

5

10

15

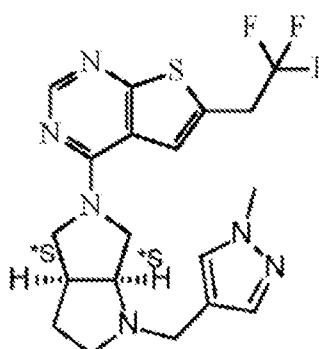


Compuesto 27B

20

25

30

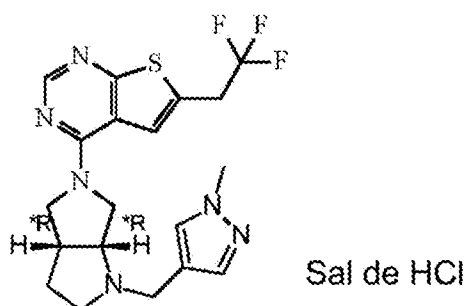


Compuesto 27C

35

40

45



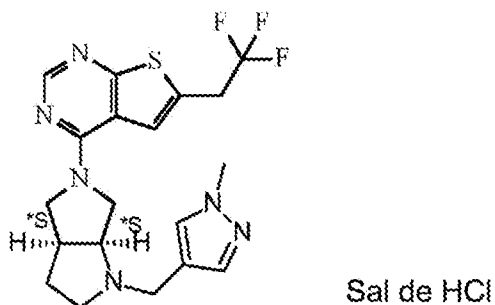
Y

Compuesto 27D

50

55

60



Bajo flujo de N₂, una solución del producto intermedio 29 (500 mg; 1,4 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS [25016-11-9]) (181 mg; 1,6 mmol) y Et₃N (0,4 ml; 2,7 mmol) en DCM (12 ml) se agitó a t.a. Después de 4 h, NaBH(OAc)₃ (581 mg; 2,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue

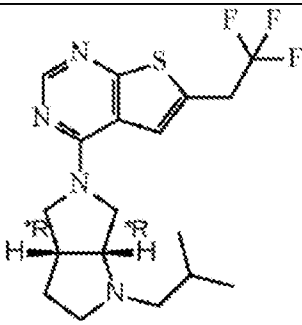
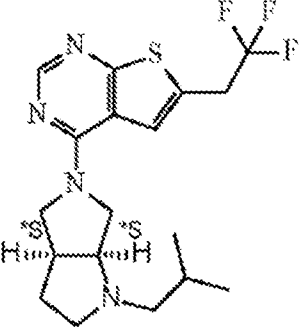
65

evaporada a sequedad. El residuo (500 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, gradiente de fase móvil: 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 fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad para dar 290 mg del compuesto 27.

5 El compuesto 27 se sometió a SFC quiral (fase estacionaria: CHIRACEL® OJ-H I 5 µm 250*20 mm, fase móvil: 85 % de CO₂, 15 % de MeOH (0,30 % de iPrNH₂)). Las fracciones que contenían productos fueron recogidas, fueron evaporadas a sequedad produciendo 114 mg (20 %) del compuesto 27A y 128 mg (22 %) del compuesto 27B. El compuesto 27A se disolvió en ACN y se convirtió en sal clorhídrica mediante tratamiento con HCl. El precipitado se filtró y se secó proporcionando 80 mg del compuesto 27C.

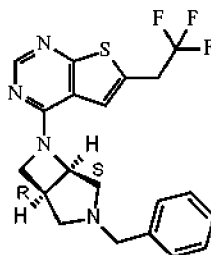
El compuesto 27B se disolvió en ACN y se convirtió en sal clorhídrica mediante tratamiento con HCl. El precipitado se filtró y se secó proporcionando 75 mg del compuesto 27D.

15 Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon mediante un método análogo a como se describe para la preparación de los compuestos 27, 27A y 27B, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>Compuesto 28A y Compuesto 28B (a partir del producto intermedio 29)</p>	 <p>Compuesto 28A</p>
	 <p>Compuesto 28B</p>

Ejemplo B15

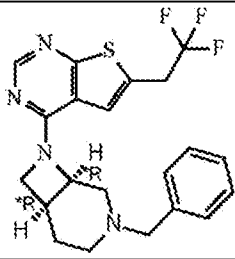
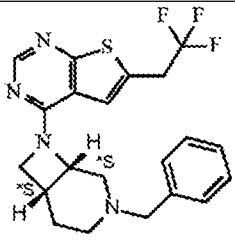
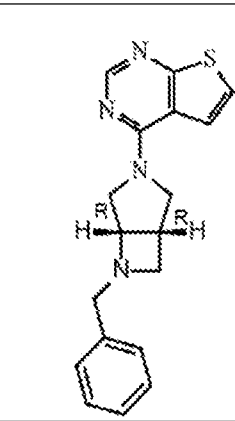
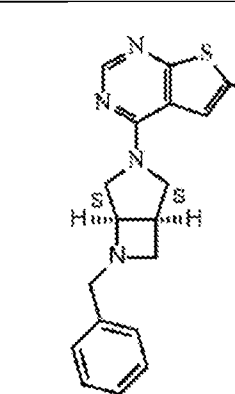
50 Preparación del compuesto 29



65 Bromuro de bencilo (CAS: [100-39-0]) (95 µl, 0,8 mmol) y a continuación carbonato de potasio (205 mg, 1,5 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución del producto intermedio 31 (235 mg, 0,7 mmol) en ACN (12 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (330 mg) se purificó por

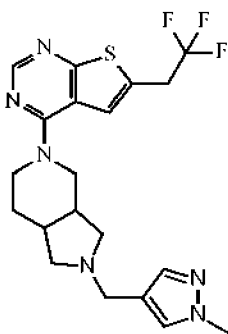
cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 10 g, gradiente de fase móvil: 0 % NH₄OH, 100 % de DCM, 0 % de MeOH a 0,1 % de NH₄OH, 97 % DCM, 3 % MeOH) Las fracciones que contenían el producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad. El compuesto se cristalizó a partir de Et₂O y pentano, el precipitado se filtró y se secó para dar 139 mg del compuesto 29 (rendimiento 46 %). M.P : 134 °C (Kofler).

5 Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon mediante un método análogo a como se describe para la preparación del compuesto 29, comenzando a partir de los materiales de partida respectivos

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
<p>10</p> <p>15</p> <p>Compuesto 30 (a partir del producto intermedio 32)</p>	 <p>Sal de HCl</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>Compuesto 31 (a partir del producto intermedio 33)</p>	 <p>Sal de HCl</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>Compuesto 32 (a partir del producto intermedio 35)</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>Compuesto 33 (a partir del producto intermedio 34)</p>	

Ejemplo B16

Preparación del compuesto 34:



5

10

15

20

Producto intermedio 37 (270 mg, 1 mmol), 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tiemo[2,3-d]pirimidina (CAS[1628317-85-0]) (220 mg, 0,9 mmol) (preparada como se describe en Journal of Medicinal Chemistry (2016), 59(3), 892-913); DIEA (0,5 ml, 2,6 mmol) en iPrOH (5 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La solución se evaporó a sequedad. El residuo (700 mg) se purificó por fase inversa (fase estacionaria: irregular 5 µm 150*25 mm, gradiente de fase móvil: 70 % de NH₄HCO₃ (0,05 %), 30 % de ACN a 40 % de NH₄HCO₃ (0,05 %), 60 % de ACN). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo un compuesto 34 de 95 mg (rendimiento del 25 %).

Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon usando un método análogo al descrito para la preparación del compuesto 34 partiendo de los materiales de partida respectivos.

25

30

35

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
Compuesto 35A y Compuesto 35B (a partir del producto intermedio 44)	<p>COMPUESTO 35A</p>

40

45

50

55

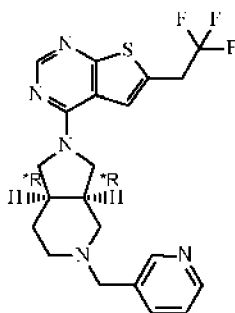
NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
	<p>COMPUESTO 35B</p>

Ejemplo B17

Preparación del compuesto 72

60

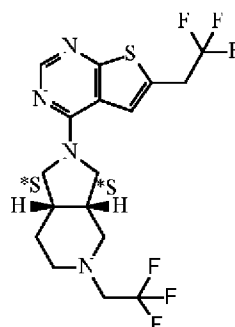
65



Bajo flujo de N₂, una solución del producto intermedio 9 (100 mg; 0,3 mmol) y piridina-3-carboxaldehído (CAS [500-22-1]) (34 μl; 0,4 mmol) en DCM (2,5 ml) y MeOH (2,5 ml) se agitaron a t.a. Después de 3 h, NaBH(OAc)₃ (124 mg; 0,6 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (145 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, gradiente de fase móvil: 0,1 % de NH₄OH, 97 % de DCM, 3 % de MeOH a 0,1 % de NH₄OH, 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contienen el compuesto fueron recogidas y evaporadas a sequedad. El residuo (71 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, gradiente de fase móvil: 0,1 % de NH₄OH, 97 % de DCM, 3 % de MeOH a 0,1 % de NH₄OH, 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contienen el compuesto fueron recogidas y evaporadas a sequedad. El compuesto se liofilizó con ACN/agua (20/80) produciendo 30 mg del compuesto 72.

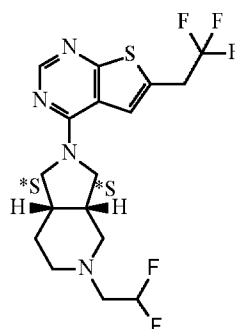
Ejemplo B18

Preparación del compuesto 73



Una solución del producto intermedio 8 (105 mg; 0,31 mmol), 2,2,2-trifluoroetiltrifluoro-metanosulfonato (CAS [6226-25-1]) (55 μl; 0,4 mmol) y DBU (92 μl; 0,6 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua varias veces después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (169 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, gradiente de fase móvil de: 0,1 % de NH₄OH, 100 % de DCM, 0 % de MeOH a 0,1 % de NH₄OH, 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 72 mg de compuesto que se liofilizó con acetonitrilo/agua (20/80) para dar 43 mg (34 %) del compuesto 73

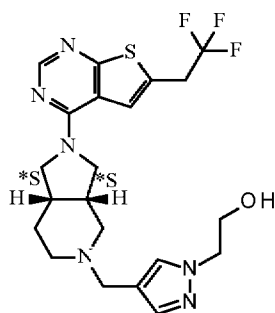
Preparación del compuesto 74



Una solución del producto intermedio 8 (100 mg; 0,29 mmol), 2,2-difluoroetiltrifluorometano-sulfonato (CAS [74427-22-8]) (47 μ l; 0,4 mmol) y DIEA (103 μ l; 0,6 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua varias veces después salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (139 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, gradiente de fase móvil de: 0,1 % de NH_4OH , 98 % de DCM, 2 % de MeOH a 0,1 % de NH_4OH , 95 % de DCM, 5 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad produciendo 83 mg de producto que se liofilizó con acetonitrilo/agua (20/80) para dar 40 mg (34 %) del compuesto 74.

Ejemplo B19

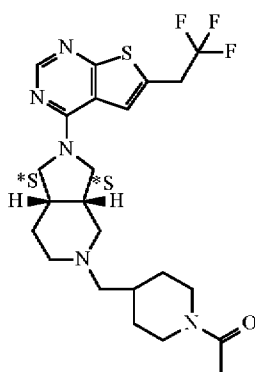
Preparación del compuesto 75



Una solución de TBAF (1M en THF) (0,24 ml; 0,24 mmol) gota a gota a una solución del producto intermedio 13 (71 mg; 0,1 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con un 10 % de solución de K_2CO_3 y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad para dar un residuo (67 mg) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 40 g, fase móvil: 0,7 % de NH_4OH , 93 % de DCM, 7 % de MeOH). Las fracciones que contienen el compuesto fueron recogidas y evaporadas a sequedad. El residuo se purificó mediante fase en reverso (fase estacionaria: C18 10 μ m 30* 150 mm, fase móvil: Gradiente desde el 75 % de NH_4HCO_3 0,2 %, 25 % de ACN a 35 % de NH_4HCO_3 0,2 %, 65 % de ACN). Las fracciones que contenían el producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad para dar 11 mg de compuesto que se recogió con Et_2O y se evaporó a sequedad para dar 10 mg del compuesto 75.

Ejemplo B20

Preparación del compuesto 76

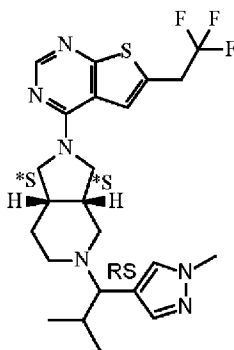


A 5 $^{\circ}C$, cloruro de acetilo (CAS [75-36-5]) (25 μ E; 0,3 mmol) se añadió a una solución del compuesto 70B (100 mg; 0,2 mmol) y DIEA (79 μ l; 0,5 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 horas. La reacción se vertió en agua helada, se basificó con una solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (194 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, gradiente de fase móvil 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 contienen el compuesto fueron recogidas y evaporadas a sequedad. El compuesto se liofilizó con ACN/agua (20/80) produciendo 65 mg del compuesto 76.

Ejemplo B21

Preparación del compuesto 77

5

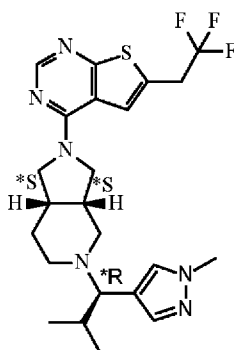


10

15

y el compuesto 77A

20

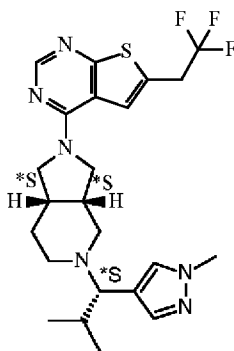


25

30

y el compuesto 77B

35



40

45

50

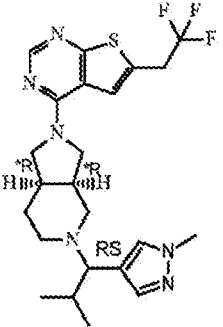
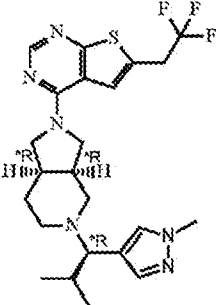
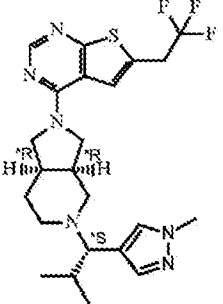
55

60

Bajo flujo N_2 a t.a., 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (CAS [25016-11-9]) (98 mg; 0,9 mmol) y etóxido de titanio(IV) (CAS [3087-36-3]) (0,3 ml; 1,2 mmol) a una solución del producto intermedio 8 (202 mg; 0,6 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 horas. La solución se enfrió a 0 °C y una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF) (CAS [1068-55-9]) (1,5 ml; 3 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se dejó ascender lentamente a t.a. durante 24 h. La solución se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (226 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice desnuda irregular 12 g, fase móvil: 0,1 % de NH_4OH , 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto fueron recogidas y fueron evaporadas a sequedad para proporcionar 25 mg (9 %) del compuesto 77 que se sometió a SFC quiral (fase estacionaria: CHIRACEL OJ-H I 5 μm 250*20 mm, fase móvil: 88 % de CO_2 , 12 % de MeOH (0,30 % de $iPrNH_2$)). Las fracciones que contenían los productos fueron recogidas, se evaporaron a sequedad para dar 2 fracciones que fueron recogidas respectivamente con Et_2O y se evaporaron a sequedad dando 9 mg de compuesto 77A Y 6 mg de compuesto 77B.

Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon mediante un método análogo a como se describe para la preparación de los compuestos 77, 77A y 77B, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

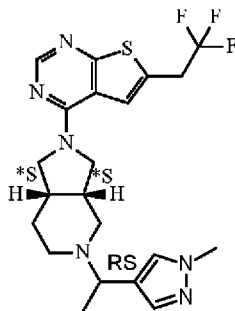
65

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
5	
10	
15	COMPUESTO 78
20	
25	<p>Compuesto 78 (a partir del producto intermedio 9), Compuesto 78A y Compuesto 78B</p>
30	COMPUESTO 78A
35	
40	COMPUESTO 78B

45 Ejemplo B22

Preparación del compuesto 79

50



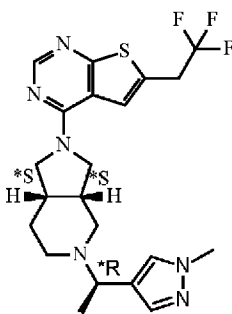
55

60

y el compuesto 79A

65

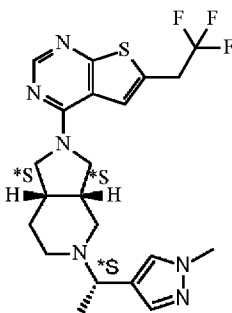
5



10

y el compuesto 79B

15



20

25

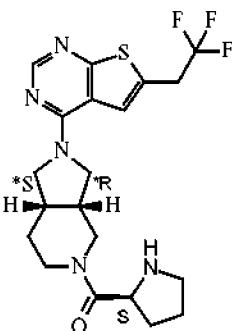
Los compuestos se prepararon usando un método análogo como se describe para la preparación de los compuestos 77, 77A y 77B a partir del producto intermedio 8 y bromuro de metilmagnesio en solución 3M en Et₂O.

30

Ejemplo B23

Preparación del compuesto 80

35



40

45

A 5 °C, una solución de HCl 4N en dioxano (0,6 ml; 21,1 mmol) se añadió gota a gota a una solución del producto intermedio 16 (114 mg; 0,2 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 horas. La solución se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución de NaOH 3N y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo se llevó a Et₂O, el precipitado se filtró y se secó para dar 43 mg (46 %) del compuesto 80.

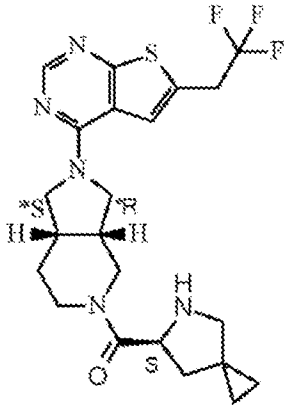
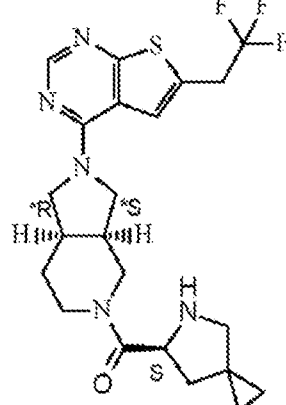
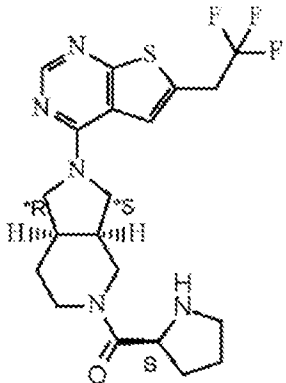
50

Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon mediante un método análogo a como se describe para la preparación del compuesto 80, comenzando a partir de los materiales de partida indicados

55

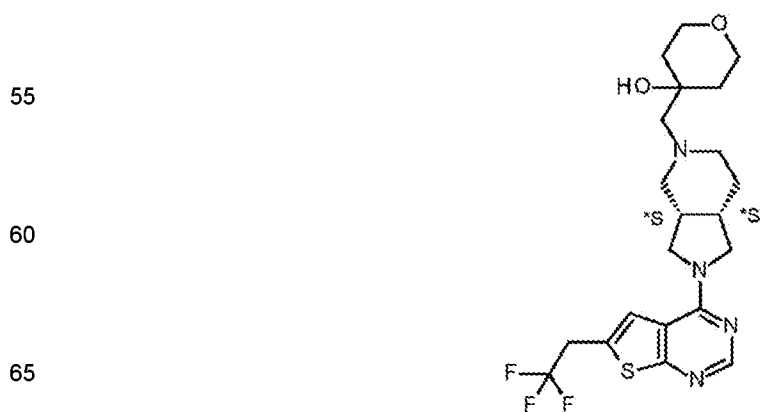
60

65

NÚMERO DEL COMPUESTO	Estructura
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>Compuesto 81 (a partir del producto intermedio 17)</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>Compuesto 82 (a partir del producto intermedio 18)</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>Compuesto 83 (a partir del producto intermedio 19)</p>	

Ejemplo B24

50 Preparación del compuesto 86



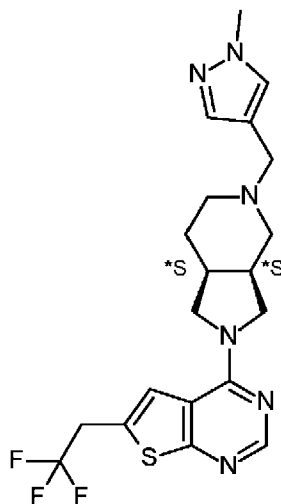
Sal de TFA

ES 2 966 316 T3

A una solución del producto intermedio 47 (150 mg, 0,44 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 1,6-dioxaspiro[2,5]octano (100 mg, 0,88 mmol) y Et₃N (266 mg, 2,63 mmol). Después de agitar a 65 °C durante la noche, la mezcla se concentró, se diluyó con EA y H₂O, se separó y se extrajo dos veces con EA. Los extractos combinados se concentran al vacío y se purifican mediante prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: SunFire 19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % de TFA), B: ACN) para dar el compuesto 86 (64,69 mg, sal de TFA) como un aceite incoloro.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,41 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,87-3,99 (m, 4H), 3,61-3,84 (m, 6H), 3,18 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 5H).

Preparación de los compuestos 71B y 87



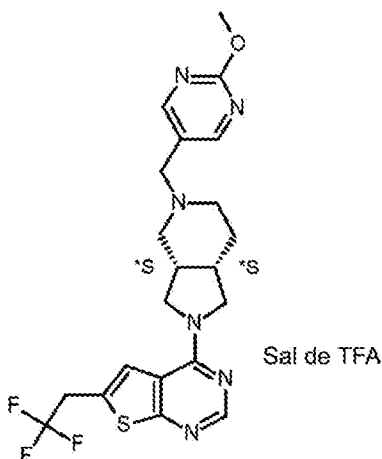
Compuesto 71B (base libre)
Compuesto 87 (sal de HCl)

A una disolución del producto intermedio 47 (1,20 g, 1,76 mmol) en DCM (20 ml) se añadió el producto intermedio 48 (220 mg, 2,00 mmol) y NaBH(OAc)₃ (746 mg, 3,52 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM: MeOH = 20: 1, v/v) para producir el compuesto 71B (550 mg, rendimiento 72 %, base libre) como un aceite amarillo.

A una solución del compuesto 71B (550 mg, 1,26 mmol) en EA (20 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 1 ml, 4 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se secó para producir el compuesto 87 (480 mg, sal de HCl) como un sólido amarillo.

¹H RMN Co 87 CDCl₃ (400 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,76-3,88 (m, 6H), 3,71-3,75 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,61-2,30 (m, 7H), 1,81-1,84 (m, 1H).

Preparación del compuesto 88



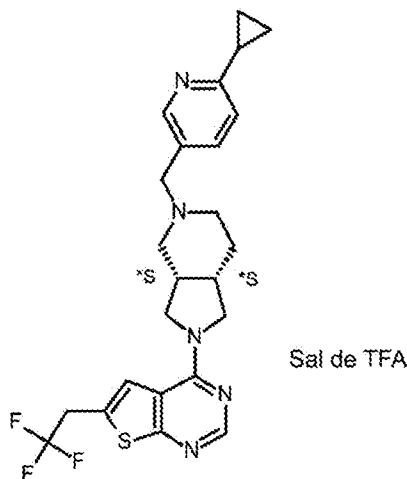
Sal de TFA

ES 2 966 316 T3

A una solución del producto intermedio 47 (200 mg, 0,292 mmol) en DCM (8 ml) se añadió 2 metoxipirimidina-5-carbaldehído (48,5 mg, 0,350 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (155 mg, 0,73 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: SunFire 19*250 mm 10 μm , fase móvil A: 0,1 % de TFA/ H_2O , B: ACN) para producir el compuesto 88 (54 mg, sal de TFA) como un aceite amarillo.

^1H RMN CD_3OD (400 MHz): δ 8,71 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 6H), 3,97-3,89 (m, 3H), 3,51-3,31 (m, 3H), 3,00-2,79 (m, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H).

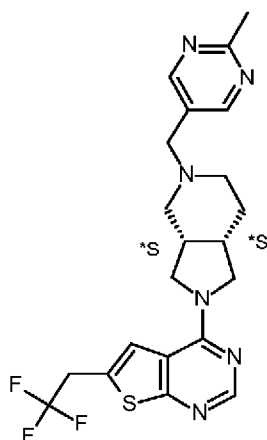
Preparación del compuesto 89



A una solución del producto intermedio 49 (300 mg, 2,04 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió el producto intermedio 47 (698 mg, 2,04 mmol) y Pt_2O (30 mg, 10 %). Después de agitar a 60 °C durante la noche bajo H_2 , la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: SunFire 19*250 mm 10 μm , fase móvil A: 0,1 % de TFA/ H_2O , B: ACN) para producir el Compuesto 89 (59,16 mg, sal de TFA) como un aceite amarillo.

^1H RMN CD_3OD (400 MHz): δ 8,55 (s, 1H) 8,42 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 2H), 4,10-4,04 (m, 2H), 4,01-3,87 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 3H), 2,13-2,19 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 2H), 1,08-1,07 (m, 2H).

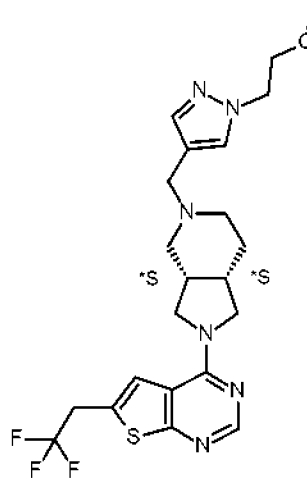
Preparación del compuesto 90



A una solución del producto intermedio 47 (200 mg, 0,292 mmol) en DCM (8 ml) se añadió 2 metilpirimidina-5-carbaldehído (42,8 mg, 0,350 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (155 mg, 0,73 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 μm , fase móvil A: H_2O (0,1 % NH_4OH), B: ACN) para producir el compuesto 90 (35 mg, 26,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN CD₃OD (400 MHz): δ 8,66 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,10-3,71 (m, 6H), 3,56 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62-2,33 (m, 6H), 1,89-1,61 (m, 2H)

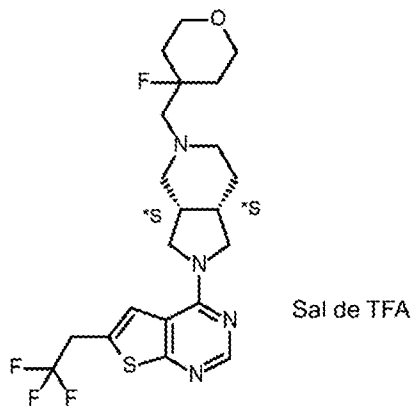
Preparación del compuesto 97



A una solución del producto intermedio 47 (300 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió el producto intermedio 50 (80,0 mg, 0,530 mmol) y NaBH(OAc)₃ (186 mg, 0,880 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 97 (53,0 mg, rendimiento 24,6 %) como un aceite amarillo.

¹H RMN CDCl₃ (400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,91-3,83 (m, 3H), 3,75-3,73 (m, 3H), 3,64 (q, J = 10,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,54-2,49 (m, 4H), 2,37-2,32 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,70-1,63 (s, 1H).

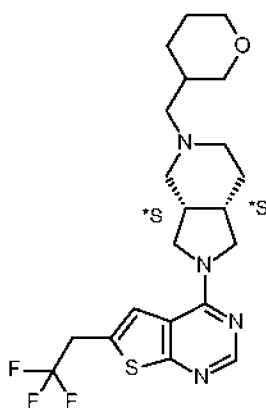
Preparación del compuesto 98



A una mezcla del producto intermedio 52 (250 mg, 1,896 mmol) y el producto intermedio 47 (642 mg, 1,00 mmol) en DCM (10 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3,00 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se evaporó. El residuo se diluyó en agua (20 ml), se extrajo con DCM (30 ml*2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, el residuo se purificó por HPLC (Waters 2767/Qda, columna: SunFire 19*250 mm 10 um, fase móvil A: 0,1 % de TFA/H₂O, B: ACN) para producir el compuesto 98 (36 mg, sal de TFA) como un sólido blanco.

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,84-4,13 (m, 8H), 3,61-3,75 (m, 3H), 3,49-3,54 (m, 5H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,3-2,34 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 5H).

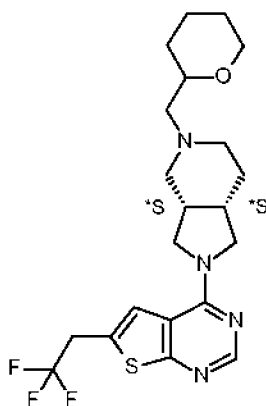
Preparación del compuesto 99



A una solución del producto intermedio 47 (300 mg, 0,44 mmol) en DCM (5 ml) se añadió tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído (50 mg, 0,44 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0,66 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge 19* 150 mm 10 μm , fase móvil A: H_2O (0,1 % de NH_4OH), B: ACN) para producir el compuesto 99 (38 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^1H RMN CD_3OD (400 MHz) δ 8,27 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,96-3,77 (m, 8H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,39-3,13 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 3H), 1,64-1,60 (m, 3H), 1,27-1,20 (m, 1H).

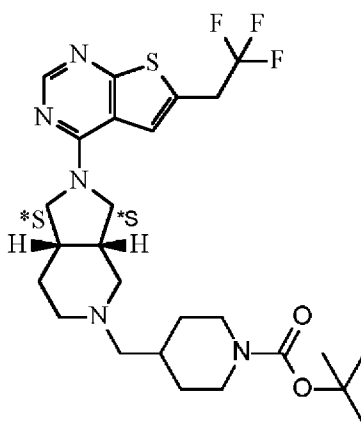
Preparación del compuesto 100



A una solución del producto intermedio 47 (300 mg, 0,44 mmol) en DCM (5 ml) se añadió tetrahidro-2H-piran-2-carbaldehído (50 mg, 0,44 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0,66 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: Waters Xbridge 19* 150 mm 10 μm , fase móvil A: H_2O (0,1 % de NH_4OH), B: ACN) para producir el compuesto 100 (63 mg, 32,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^1H RMN CDCl_3 (400 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 5H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,31-1,22 (m, 1H).

Preparación del compuesto 101



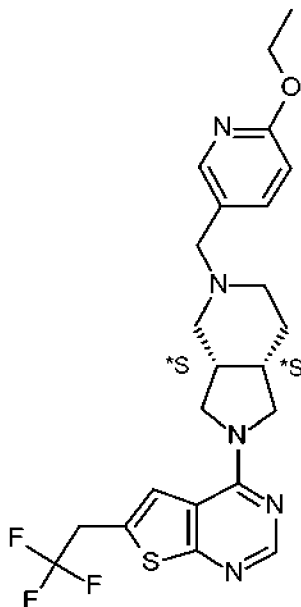
Bajo flujo de N₂, una solución del producto intermedio 8 (329 mg; 1 mmol) y 1-boc-4-piperidincarboxaldehído (CAS [123855-51-6]) (246 mg; 1,1 mmol) en THF (7 ml) se agitó a t.a. Después de 4h, NaBH(OAc)₃ (407 mg; 1,9 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución de NaOH 3 N y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y fue evaporada a sequedad. El residuo (662 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase estacionaria: sílice irregular 12 g, fase móvil: 0,1 % de NH₄OH, 97 % de DCM, 3 % de MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y fueron evaporadas a sequedad produciendo 386 mg del compuesto 20.

Preparación alternativa del compuesto 20

A una solución del producto intermedio 47 (3,00 g, 4,39 mmol), se añadió 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 5,30 mmol) en 20 ml de DCM, NaBH(OAc)₃ (1,80 g, 8,80 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con PE/EtOAc = 10/1 a 5/1 como gradiente para producir el Compuesto 20 (1,90 g, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo B26

Preparación del compuesto 103



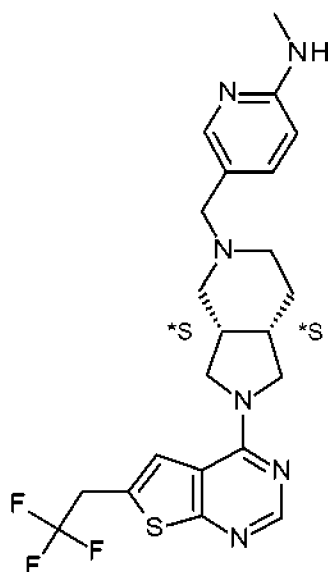
A una solución de 6-etoxi-3-piridinizcarboxaldehído (195 mg, 1,29 mmol) en DCM (10 ml) se añadió el producto intermedio 47 (340 mg, 0,99 mmol) y tetrasopropanolato de titanio (2 gotas). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió NaBH(OAc)₃ a la mezcla a 0 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con EA y H₂O, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA. Los extractos combinados se concentraron *in vacuo* y se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 103 (69,9 mg, rendimiento 11,3 %) como un sólido blanco.

5

10

15

20



25

A una mezcla del producto intermedio 47 (170 mg, 0,5 mmol) y 6-(metilamino)-nicotinaldehído (102 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 ml) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (284 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El residuo se diluyó en agua (20 ml), se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H_2O (0,1 % NH_4OH), B: ACN) para producir el compuesto 106 (52,3 mg, 0,11 mmol, rendimiento 22,6 %) como un sólido blanco.

30

^1H RMN CD_3OD (400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,77-3,95 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,56 (m, 6H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,65-1,68 (m, 1H)

35

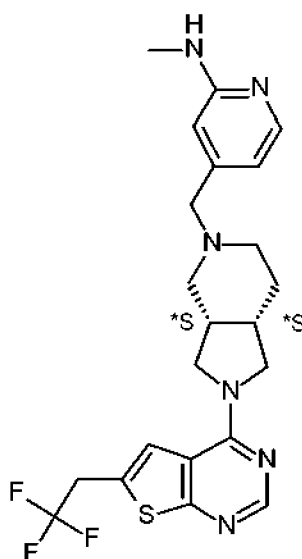
Preparación del compuesto 107

40

45

50

55



60

A una mezcla del producto intermedio 47 (170 mg, 0,5 mmol) y 2-(metilamino)isonicotin-aldehído (102 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 ml) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (284 mg, 1 mmol). La mezcla se rompió a temperatura ambiente durante 1 h, y después, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El residuo se diluyó en agua (20 ml), se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, el residuo se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H_2O (0,1 % NH_4OH), B: ACN) para producir el compuesto 107 (92,0 mg, 0,19 mmol, rendimiento 38,0 %) como un sólido blanco.

65

^1H RMN CD_3OD (400 MHz): δ 8,27 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,82-3,97 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,30-2,60 (m, 6H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,65-1,68 (m, 1H)

Ejemplo B27 (conversión)

Preparación del compuesto 108

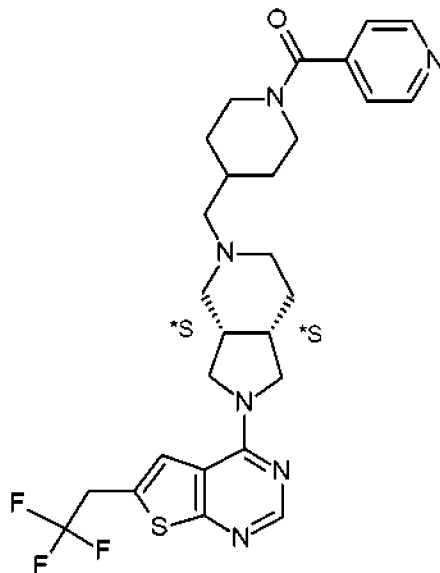
5

10

15

20

25



30

A una solución de ácido isonicotínico (35,0 mg, 0,335 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HOBt (68 mg, 0,502 mmol), EDCI (96 mg, 0,502 mmol) y TEA (0,28 ml, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante un tiempo, se añadió el compuesto 70C (sal TFA del compuesto 70B) (300 mg, 0,335 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 108 (40,0 mg, rendimiento 22,2 %) como un sólido blanco.

35

¹H RMN CD₃OD (400 MHz) δ 8,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 6H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,60-2,43 (m, 5H), 2,35-2,25 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,30-1,11 (m, 2H).

Ejemplo B28

40

Preparación del compuesto 109

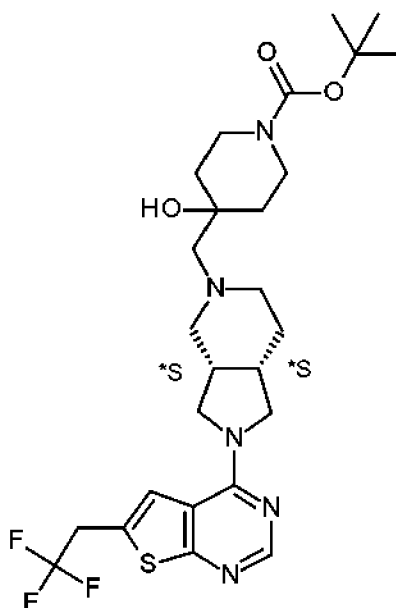
45

50

55

60

65



ES 2 966 316 T3

5 A una solución del producto intermedio 47 (400 mg, 0,585 mmol) en 10 ml de EtOH se añadió 1-oxa-6-aza-espiro [2,5] octano-6-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,17 mmol) y K₂CO₃ (323 mg, 2,34 mmol). Después de agitar a 110 °C durante 1 h en reactor de microondas, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Columna: Waters Xbridge19*150 mm 10 um, fase móvil A: H₂O (0,1 % NH₄OH), B: ACN) para producir el compuesto 109 (58 mg, rendimiento 17,8 %) como un sólido blanco.

¹H RMN CDCl₃ (400 MHz) δ 8,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,97-3,88 (m, 4H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,71-2,33 (m, 8H), 1,84-1,61 (m, 3H), 1,53-1,40 (m, 13H), 1,30-1,25 (m, 1H).

10 Parte analítica

RMN

15 Los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance 500 equipado con un cabezal de sonda Bruker BBFO de 5 mm con gradientes z y operando a 500 MHz para el protón y 125 MHz para el carbono, o utilizando un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 utilizando bloqueo interno de deuterio y equipado con cabezal de sonda de doble resonancia inversa (¹H, ¹³C, SEI) con gradientes z y operando a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm). Los valores de *J* se expresan en Hz.

20 Alternativamente, algunos experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Bruker Avance III 400 a temperatura ambiente (298,6 K), utilizando bloqueo interno de deuterio y equipado con cabezal de sonda PABBO BB- de 5 mm con gradientes z y operando a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm). Los valores de *J* se expresan en Hz.

25 LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masas)

Procedimiento general

30 La medición de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó utilizando una bomba de LC, una matriz de diodos (DAD) o un detector UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (consultar la tabla de métodos a continuación).

35 El flujo de la columna se llevó al espectrómetro de masas (MS) que se configuró con una fuente de iones de presión atmosférica. Forma parte del conocimiento del experto establecer los parámetros de ajuste (p. ej., rango de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

40 Los compuestos se describen por sus tiempos de retención experimentales (T_r) e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular informado corresponde a la [M+H]⁺ (molécula protonada) y/o [M-H]⁻ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con el método utilizado.

45 En lo sucesivo en la presente memoria, “SQD” significa detector de cuadrupolo único, “ta” es temperatura ambiente, “BEH” es híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, “HSS” es sílice de alta resistencia y “DAD” es detector de haz de diodos.

Tabla 1a. Códigos del método LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución (en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	gradiente	Flujo ----- Columna T	Tiempo de ejecución
55 1	Agilent: 1200-DAD y MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 μm, 2 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH 0,1 % en agua, B: CF ₃ COOH 0,05 % en CH ₃ CN	90 % de A durante 0,8 min, a 20 % de A durante 3,7 min, que se mantiene durante 3 min, de nuevo a 90 % de A durante 2 min.	0,8 ---- 50	10
60 2	Waters: Acquity UPLC®-DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 μm, 2,1x100 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5 % de CH ₃ CN, B:CH ₃ CN	84,2 % de A durante 0,49 min, a 10,5 % de A en 2,18 min, que se mantiene durante 1,94 min, de nuevo a 84,2 % de A en 0,73 min, que	0,343 ---- 40	6,2

65

ES 2 966 316 T3

				se mantiene durante 0,73 min.			
5	3	Waters: Acquity® H-Class - DAD y SQD2™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Del 84,2 % de A al 10,5 % de A en 2,18 min, que se mantiene 1,96 min, de nuevo al 84,2 % de A que se mantiene durante 0,73 min.	0,343 ---- 40	6,1
10	4	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y QDa	BEH®-C18 (1,7 µm, 2,1x100 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	95 % de A a 5 % durante 1 min, que se mantiene durante 1,6 min, de nuevo a 95 % de A durante 0,2 min, que se mantiene durante 0,5 min.	0,5 ---- 40	3,3
15	5	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD2	Waters BEH®C 18 (1,7 µm, 2,1x50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 1 min, que se mantiene 0,2 min, al 95 % de A en 0,2 min que se mantiene 0,5 min.	0,5 ---- 40	3,3
20	6	Agilent: 1200-DAD y MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 µm, 2 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH 0,1 % en agua, B: CF ₃ COOH 0,05 % en CH ₃ CN	100 % de A durante 1 min, a 40 % de A durante 4 min, a 15 % de A durante 2,5 min, de nuevo a 100 % de A durante 2 min, que se mantiene durante 2 min.	0,8 ---- 50	10
25	7	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A y Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5 µm 50*4,6 mm	A: HCOOH 0,1 % en agua, B: HCOOH 0,1 % en CH ₃ CN	90 % de A durante 0,4 min, a 5 % de A durante 1,2 min, a 1 % de A durante 1,0 min.	2,0 ---- 40	2,6
30	8	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A y Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5 µm 50*4,6 mm	A: HCOOH 0,1 % en agua, B: HCOOH 0,1 % en CH ₃ CN	80 % de A durante 0,4 min, a 5 % de A durante 1,2 min, a 1 % de A durante 1,0 min.	2,0 ---- 40	2,6
35	9	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A y Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5 µm 50*4,6 mm	A: HCOOH 0,1 % en agua, B: HCOOH 0,1 % en CH ₃ CN	70 % de A durante 0,4 min, a 5 % de A durante 1,2 min, a 1 % de A durante 1,0 min.	2,0 ---- 40	2,6
40	10	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3,5 µm 50*4,6 mm	A: HCOOH 0,1 % en agua, B: HCOOH 0,1 % en CH ₃ CN	90 % de A durante 0,4 min, a 5 % de A durante 1,2 min, a 1 % de A durante 1,0 min.	2,0 ---- 40	2,6
45	11	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3,5 µm 50*4,6 mm	A: HCOOH 0,1 % en agua, B: HCOOH 0,1 % en CH ₃ CN	70 % de A durante 0,4 min, a 5 % de A durante 1,2 min, a 1 % de A durante 1,0 min.	2,0 ---- 40	2,6
50	12	Detector Waters UPLC - QDa - PDA	ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1*50 mm	A: HCOOH 0,1 % en agua, B: HCOOH 0,1 % en CH ₃ CN	80 % de A durante 0,1 min, a 5 % de A durante 1,1 min, que se mantiene a 5 % de A durante 0,8 min.	0,6 ---- 50	2,0
55	13	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A	SunFire C18 3,5 µm 50*4,6 mm	A: HCOOH 0,1 % en agua, B: HCOOH 0,1 % en CH ₃ CN	80 % de A durante 0,4 min, a 5 % de A durante 1,2 min, a 1 % de A durante 1,0 min.	2,0 ---- 40	2,6
60							
65							

Puntos de fusión

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

Para varios compuestos, se obtuvieron puntos de fusión 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 de punto de fusión. Comp. n.º significa número de compuesto; R_t significa tiempo de retención en min.

Comp. n.º	M.P (°C)	T _r	[M+H] ⁺	Aducto	Método de LCMS
1		2,752	433		1
2		2,714	419		1
3		3,62	433,2	491,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
4		3,61	433,2	491,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
5		3,6	435,3	493,5 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
6		3,64	451,2	509,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
7		3,63	451,3	509,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
8		2,88	343	480,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
9		2,42	437,2	495,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
10		3,33	468,2	526,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
11		3,33	466,2	526,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
12		2,98	454,2	512,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
12B		2,85	454	512	3
Comp. n.º	M.P (°C)	T _r	[M+H] ⁺	Aducto	Método de LCMS
				[M+CH ₃ COO] ⁻	
13		2,42	437,2	495,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
14		2,59	437,2	495,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
15		3,62	475	533,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
16		3,11	483,2	541,5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
17		2,96	483,4	541,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
18		2,27	423,2	481,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
19		2,60	437,1	495,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
Producto intermedio 53		2,94	530,6	588,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
21		3,46	437	/	6
22	140 (K)	2,35	423,2	/	2
23		2,8	466,5	524. [M+CH ₃ COO] ⁻	3
24		1,13	467,4	525,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
25	140 (K)	3,71	399,2	457,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
26		2,14	466,2	/	2
27C		2,33	423,5	481,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27A		2,34	423,5	481,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27D		2,33	423,5	481,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
27B		2,34	423,5	481,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
28A		3,6	385,2	443,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
28B		3,59	385,1	443,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
29	134 (K)	2,58	405,4	463,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
30	140 (K)	3,36	419,2	477,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
31	150 (K)	3,36	419,1	477,4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
32		2,96	405,5	463,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
33		2,96	405,4	463,3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
34		3,79	437	/	6

ES 2 966 316 T3

	35A		3,99	451	/	6
	35B		3,99	451	/	6
5	36		3,34	399,1	457,2 [M+CH ₃ COO]-	2
	37		2,88	452,4	510,3 [M+CH ₃ COO]-	3
	38		2,94	452,1	510,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	39		2,74	448,4	506,4 [M+CH ₃ COO]-	3
	40		2,8	448,1	506,4 [M+CH ₃ COO]-	2
10	41		3,10	468,3	562,3 [M+CH ₃ COO]-	3
	42		3,04	468,4	526,2 [M+CH ₃ COO]-	3
	43		3,05	468,3	526,2 [M+CH ₃ COO]-	3
	44		3,17	464,1	522,2 [M+CH ₃ COO]-	2
15	45		2,97	464,3	522,4 [M+CH ₃ COO]-	3
	46		2,81	464,1	522,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	47		3,57	453,1	511,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	48		3,29	447,2	505,4 [M+CH ₃ COO]-	2
20	49		3,8	461,3	519,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	50		2,58	435,1	493,1 [M+CH ₃ COO]-	2
	51		2,55	424,4	482,4 [M+CH ₃ COO]-	3
	52		2,81	440,1	498,3 [M+CH ₃ COO]-	2
25	53		2,6	435,1	493,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	54		2,53	437,1	495,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	55		2,48	435,1	493,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	56		2,7	434,1	492,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	57		2,51	385,5	443,3 [M+CH ₃ COO]-	3
30	58		2,93	429,1	487,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	59		2,55	455,1	513,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	60		2,86	448,3	506,4 [M+CH ₃ COO]-	3
	61		2,63	464,1	522,3 [M+CH ₃ COO]-	3
35	62		3,62	502,1	560,3 [M+CH ₃ COO]-	3
	63		3,21	464,1	522,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	64		2,78	434,1	492,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	65		3,22	468,1	526,3 [M+CH ₃ COO]-	2
40	66		2,37	450,1	/	2
	67		2,26	450,1	/	2
	68		2,49	464,1	522,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	69	109 (K)	3,32	399,2	457,3 [M+CH ₃ COO]-	2
45	70	160 (K)	2,81	441,1	499,2 [M+CH ₃ COO]-	2
	71		3,36	437	/	6
	71A		3,48	437	/	6
	71B		3,49	437	/	6
50	72		2,7	434,1	492,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	73		3,22	425,1	483,2 [M+CH ₃ COO]-	2
	74		2,88	407,4	465,2 [M+CH ₃ COO]-	3
	75		2,13	467,2	525,4 [M+CH ₃ COO]-	2
55	76		2,52	482,2	540,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	77A		3,17	479,2	573,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	77B		3,21	479,2	537,5 [M+CH ₃ COO]-	2
	78A		3,18	479,2	537,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	78B		3,22	479,2	537,4 [M+CH ₃ COO]-	2
60	79A		2,3	451,4	509,4 [M+CH ₃ COO]-	3
	79B		2,29	451,4	509,5 [M+CH ₃ COO]-	3
	80		2,13	440,1	498,3 [M+CH ₃ COO]-	2
65	81	112 (K)	2,27	466,1	524,5 [M+CH ₃ COO]-	2
	82	105 (K)	2,24	466,2	524,4 [M+CH ₃ COO]-	2

ES 2 966 316 T3

	83		2,11	440,1	498,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	84		2,47	423,2	481,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	85		1,31	422,4	480,3 [M+CH ₃ COO]-	5
5	Producto intermedio 5		1,7	522,5	580,3 [M+CH ₃ COO]-	5
	Producto intermedio 7A		3,21	443,1	501,3 [M+CH ₃ COO]-	2
10	Producto intermedio 7B		3,21	443,1	501,4 [M+CH ₃ COO]-	2
	Producto intermedio 8		1,71	343,2	/	4
	Producto intermedio 13		1,59	581,4	/	5
15	20		3,66	540,3	598,5 [M+CH ₃ COO]-	2
	70B		2,22	440,2	498,3 [M+CH ₃ COO]-	2
	Producto intermedio 16		1,22	540,5	584,3 [M+HCOO]-	4
20	Producto intermedio 17		1,27	566,5	624,5 [M+CH ₃ COO]-	4
	Producto intermedio 18		1,35	566,5	624,3 [M+CH ₃ COO]-	5
	Producto intermedio 19		1,21	540,6	598,4 [M+CH ₃ COO]-	4
25	Producto intermedio 20		1,4	429,4	487,2 [M+CH ₃ COO]-	5
	Producto intermedio 26		1,38	429,4	487,3 [M+CH ₃ COO]-	5
30	Producto intermedio 34		0,84	315,3	/	4
	Producto intermedio 35		0,83	315,3	/	4
	Producto intermedio 38		2,76	596,4	654,5 [M+CH ₃ COO]-	2
35	Producto intermedio 40		0,98	509,5	553,3 [M+HCOO]-	4
	Producto intermedio 45		1,70	522,5	580,3 [M+CH ₃ COO]-	5
40	86		0,45	475,4	/	12
	87		1,05	437,1	/	7
	88		1,18	465,2	/	10
	89		0,83	473,56	/	9
45	90		1,18	449,2	/	10
	91		1,53	552,2	/	7
	92		1,43	552,2	/	7
	93		1,47	538,2	/	7
50	94		1,49	544,2	/	7
	95		1,06	524,2	/	7
	96		1,02	545,3	/	8
	97		1,083	481,2	/	7
55	98		0,932	459,2	/	11
	99		0,853	441,2	/	8
	100		0,893	441,2	/	8
	101		0,823	427,1	/	8
	102		0,823	427,1	/	8
60	103		0,83	478,0	/	8
	104		1,18	435,2	/	10
	105		0,80	449,2	/	13
	106		0,77	463,2	/	13
65	107		0,79	463,2	/	13

ES 2 966 316 T3

108		1,03	545,1	/	7
109		0,98	556,1	/	8

5 SFCMS-Métodos:

Procedimiento general para los métodos de SFC-MS

10 La medición de SFC se llevó a cabo utilizando un sistema de cromatografía analítica de fluidos supercríticos (SFC) compuesto por una bomba binaria para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un dispositivo automático de toma de muestra, un horno para la columna, un detector de haz de diodos dotado de una celda de flujo de alta presión que resiste una presión de hasta 40000 kPa (400 bar). Si se configura con un espectrómetro de masas (MS), el flujo de la columna se llevó a la (MS). Forma parte del conocimiento del experto establecer los parámetros de ajuste (p. ej., rango de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

15 Tabla 2a. Métodos analíticos SFC-MS (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos, contrapresión (BPR) en bares, todas las demás abreviaturas utilizadas en la tabla a continuación son como se han definido anteriormente).

Código del método	Columna	fase móvil	gradiente	Flujo ----- T de la col.	Tiempo de ejecución ----- BPR
25	1	Columna Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (+0,3 % iPrNH ₂)	20 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 103
30	2	Columna Phenomenex Luxcellulose-2 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3 % iPrNH ₂)	40 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 103
35	3	Columna Daicel Chiralcel® AD-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (+0,3 % iPrNH ₂)	25 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 103
40	4	Columna Phenomenex Luxcellulose-2 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (+0,3 % iPrNH ₂)	30 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 103
45	5	Daicel Chiralpak® IC-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0,3 % de iPrNH ₂)	20 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 105
50	6	Daicel Chiralcel® OD-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0,3 % iPrNH ₂)	15 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 105
55	7	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0,3 % de iPrNH ₂)	20 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 105
60	8	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH (0,3 % iPrNH ₂)	50 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 105
65	9	Daicel Chiralpak® AS-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0,3 % de iPrNH ₂)	15 % de B se mantiene 3 min, ----- 35	3 ----- 105

ES 2 966 316 T3

				35	105
5	10	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (0,3 % iPrNH ₂)	10 % de B se mantiene 3 min,	3,5 ----- 35 3
10	11	Daicel Chiralcel® AD-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (0,3 % iPrNH ₂)	20 % de B se mantiene 3 min,	3,5 ----- 35 3
15	12	Daicel Chiralcel® AD-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (0,3 % iPrNH ₂)	20 % de B se mantiene 3 min,	3,5 ----- 35 3
20	14	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH (0,3 % iPrNH ₂)	15 % de B se mantiene 3 min,	3,5 ----- 35 3
25	16	Daicel Chiralcel® OD-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0,3 % de iPrNH ₂)	10 % de B se mantiene 3 min,	3,5 ----- 35 3
30	17	UPC ² (Waters) AD, 5µm, 4,6*250(Daicel)	CO ₂ /IPA/ACN/ DEA 85/12/3/0,03	Mantener 25 min	2,8 ----- 35 100
35	18	Columna Daicel Chiralcel® AD-3 (3 µm, 100 x 4,6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (+0,3 % iPrNH ₂)	20 % de B se mantiene 3 min,	3,5 ----- 35 3
				35	103

40 Tabla 2b. Datos de SFC-MS (el orden de elución "A" eluye antes de "B" en las condiciones de SFC-MS descritas).

Comp. n.º	R _t (min)	% de área UV	Orden de elución de isómeros	Método de SFCMS	
3	1,27	99,36	A	1	
4	1,55	99,24	B	1	
45	6	0,9	99,39	A	1
7	1,05	98,73	B	1	
13	1,68	99,53	A	2	
50	9	2,43	100	B	2
11	2,69	97,46	A	3	
10	3,2	98,57	B	3	
12	2,17	100	A	4	
55	12B	2,62	100	B	4
16	1,60	98,69	B	1	
17	1,34	99,33	A	1	
30	2,19	100	A	6	
31	2,52	100	B	6	
60	32	1,46	99,67	B	1
33	1,32	100	A	1	
69	2,18	98,87	A	5	
36	2,4	99,7	B	5	
65	80	1,45	100	B	8

ES 2 966 316 T3

	81	1,35	100	A	9
	82	1,81	98,88	B	9
	83	0,83	98,7	A	8
5	78A	1,57	100	A	12
	78B	1,86	98,4	B	12
	77A	0,96	100	A	14
	77B	1,2	98,0	B	14
10	79A*	1,77	100	A	14
	79B*	2,24	99	B	14
	Producto intermedio 7A	1,27	100	A	11
	Producto intermedio 7B	1,57	98	B	11
15	Producto intermedio 47	5,044	-	A	17
	Producto intermedio 3A	1,50	99,5	A	18
	Producto intermedio 3B	2,05	99,6	B	18

* Los compuestos 79A y 79B se obtuvieron cuando se separó el compuesto 79. El compuesto 79A eluye antes (orden de elución del isómero A) antes del compuesto 79B (orden de elución del isómero B) bajo las condiciones de SFC-MS descritas.

Rotación óptica (OR)

La rotación óptica se mide con un polarímetro 341 Perkin Elmer. La luz polarizada pasa a través de una muestra con una longitud de trayectoria de 1 decímetro y una concentración de muestra de 0,2 a 0,4 gramos por 100 mililitros. Se pesan 2 a 4 mg del producto en el vial, a continuación se disuelven con 1 a 1,2 ml de disolvente de espectroscopía (DMF, por ejemplo). La célula se llena con la solución y se coloca en el polarímetro a una temperatura de 20 °C. La OR se lee con 0,004° de precisión.

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

Rotación específica (OR): $[\alpha]_D^{20}$: (rotación de lectura x 100)/(1,000 dm x concentración). ^d es una línea de sodio D (589 nanómetros).

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

Comp. n.º	O (°)	Longitud de onda (nm)	Cono.
3	+39,36	365	0,282
4	-40,44	365	0,272
7	-52,3	365	0,283
9	-11,36	589	0,308
10	-17,19	589	0,285
11	+15,45	589	0,246
12	-13,22	589	0,295
12B	+5	589	0,24
13	+34,75	589	0,282
16	+96,99	589	0,266
17	-99,64	589	0,28
30	+70,46	589	0,369
31	-73,68	589	0,285
32	-12,67	589	0,3
33	+4,62	589	0,26
36	+23,29	589	0,292
37	+32,09	589	0,215
38	+26,28	589	0,228
39	+30,25	589	0,225
41	+20,04	589	0,235
42	+44,3	589	0,221
43	+20,16	589	0,238
44	+23,21	589	0,232

ES 2 966 316 T3

	45	+41,42	589	0,249
	46	+21,24	589	0,235
	48	+22,51	589	0,235
5	50	+29,74	589	0,235
	51	+27,13	589	0,258
	52	+35,71	589	0,266
	53	+32,64	589	0,288
10	54	+15,2	589	0,296
	55	+30,38	589	0,293
	56	+28,99	589	0,276
	57	+28,74	589	0,209
15	59	+24,83	589	0,242
	60	+22,51	589	0,231
	61	+24,01	589	0,212
	62	+25,47	589	0,216
20	66	+33,0	589	0,221
	67	+45,44	589	0,253
	68	+32,11	589	0,234
	69	-30,37	589	0,27
25	70	+32,69	589	0,26
	71B	+31,67	589	0,24
	72	-7,09	589	0,240
	73	+26,78	589	0,243
	74	+32,16	589	0,224
30	76	+31,81	589	0,239
	78A	-8,8	589	0,25
	78B	-17,04	589	0,27
	79A	+5,75	589	0,243
35	79B	+28,82	589	0,219
	80	+19,08	589	0,262
	81	+11,11	589	0,288
	82	-76,95	589	0,295
40	83	-66,31	589	0,279
	Producto intermedio 7A	+29,73	589	0,296
	Producto intermedio 7B	-29,43	589	0,265
	20	+13,1	589	0,247
45	70B	+38,06	589	0,250

Parte farmacológica

1) Ensayo de polarización de fluorescencia menina/MLL

50 A una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de unión no superficial se añadieron 50 nl de compuesto experimental de 160X en DMSO y 4 µl de menina 2X en tampón de ensayo (40 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 50 mM de NaCl, 1 mM de DTT y 0,001 % de Tween 20). Después de la incubación del compuesto experimental y menina durante 10 min a temperatura ambiente, 4 µl de péptido 2 x FITC -MBM1 (FITC-β-alanina-SAR-WRFPARPGT-NH₂) en tampón de ensayo, se centrifugó la placa de microtitulación a 1000 rpm durante 1 min y las mezclas del ensayo se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. La cantidad relativa del complejo de menina FITC-MBM1 presente en una mezcla de ensayo se determina midiendo la polarización de la fluorescencia (FP) de la etiqueta FITC con un lector de placas BMG Pherastar (ejemplo 485 nm/em. 520 nm) a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de reactivos en el ensayo de unión son meninina 100 nM, péptido FITC-MBM1 5 nM y DMSO al 0,625 % en tampón de ensayo. Se llevan a cabo valoración volumétricas de dosis-respuesta de compuestos experimentales usando un esquema de dilución en serie de 11 puntos, tres veces, comenzando a 31 µM.

60 Las potencias de los compuestos se determinaron calculando primero el % de inhibición a cada concentración de compuesto según la ecuación 1:

65

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

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

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

15 Donde la parte inferior y la parte superior son las asíntotas inferiores y superiores de la curva dosis-respuesta, respectivamente, IC_{50} es la concentración del compuesto que produce un 50 % de inhibición de la señal y h es el coeficiente de Hill.

2) Ensayos de proliferación

20 El efecto antiproliferativo de compuestos de ensayo inhibidores de la interacción menina/MLL de proteína/proteína se evaluó en líneas celulares de leucemia humana. Las líneas celulares MV-4-11 y MOLM14 albergan las translocaciones MLL y expresan las proteínas de fusión MLL-AF4 y MLL-AF9, respectivamente, así como la proteína silvestre del segundo alelo. Por lo tanto, las líneas celulares reordenadas MLL MV-4-11 y MOLM14 presentan distintivos de la expresión del gen *HOXA/MEIS1* similares a las de las células madre. K562 y KG1 se utilizaron como líneas celulares de control que contenían dos alelos MLL silvestres con el fin de excluir los compuestos que muestran efectos citotóxicos generales.

25 MV-4-11 y MOLM14 se cultivaron en RPMI-1640 (Sigma Aldrich) suplementado con un 10 % de suero bovino fetal (HyClone), 2 mM de L-glutamina (Sigma Aldrich) y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de gentamicina (Gibco). Los K562 se propagaron en RPMI-1640 (Sigma Aldrich) suplementado con un 20 % de suero bovino fetal (HyClone), 2 mM de L-glutamina (Sigma Aldrich) y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de gentamicina (Gibco). Las KG1 se cultivaron en MDM de Iscove (Gibco) suplementado con un 20 % de suero bovino fetal (HyClone), 2 mM de L-glutamina (Sigma Aldrich) y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de gentamicina (Gibco). Las células se mantuvieron a 0,3 - 2,5 millones de células por ml durante el cultivo y el número de pases no excedió 25.

35 Para evaluar los efectos antiproliferativos, se sembraron 1500 MV-4-11, 300 MOLM14, 750 K562 o 1,300 KG1 células en 200 μl de medio por pocillo en placas de unión ultra baja de 96 pocillos (Costar, número de catálogo 7007). El número de células sembradas se eligió en función de las curvas de crecimiento para garantizar un crecimiento lineal durante todo el experimento. Los compuestos de prueba 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 similar a un esferoide se controló en tiempo real mediante imágenes de células vivas (IncuCyte-ZOOM, Essenbio, objetivo 4x) adquiriendo una imagen cada cuatro horas durante 8 días. La confluencia (en %) como medida del tamaño de esferoides se determinó usando una herramienta de análisis integrada.

45 Para determinar el efecto acumulativo de los compuestos de prueba a lo largo del tiempo, se calculó el área bajo la curva (AUC) en un gráfico de confluencia frente al tiempo. La confluencia al comienzo del experimento ($t = 0$) se usó como referencia para el cálculo del AUC.

Los valores absolutos IC_{50} se calcularon según el siguiente procedimiento:

$$50 \quad \% \text{ de control} = (\text{muestra de AUC} / \text{control de AUC}) * 100$$

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

55 Se aplicó un ajuste de curva no lineal mediante el uso del método de ajuste de mínimos cuadrados (ordinario) al gráfico del % de control vs. la concentración del compuesto. Basado en esto, se calculó el valor IC_{50} absoluto (la mitad de la concentración inhibitoria máxima del molde de ensayo que causa un efecto antiproliferativo del 50 % con respecto al control del vehículo).

3) Ensayo de fluorescencia homogénea con resolución temporal (HTRF) menina/MLL

60 A una placa de microtitulación blanca de 384 pocillos no tratada se le añadió un compuesto experimental de 40 nM en DMSO y 4 μl de menina marcado con quelato de terbio 2x (vide infra para la 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 prueba y el quelato marcado con terbio por 5 min a temperatura ambiente, 4 μl de péptido 2 x FITC - MBM1 (FITC- β -alanina-SARWRFPARPGT-NH₂) en tampón de ensayo, se centrifugó la placa de microtitulación a 1000 rpm durante 1 min y las mezclas de ensayo se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. La cantidad relativa del complejo de menina⁴FITC-MBM1 presente en una mezcla de ensayo se determina midiendo la

fluorescencia con resolución de tiempo mejorada (HTRF) de la pareja de fluoróforo donante/aceptor de terbio/FITC usando un lector de placas BMG Pherastar (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 de HTRF) se expresa como la relación de las intensidades de emisión de fluorescencia de los fluoróforos FITC y terbio ($F^{em} 520 \text{ nm}/F^{em} 490 \text{ nm}$). Las concentraciones finales de reactivos en el ensayo de unión son menina marcada con quelato de terbio 100 μM , péptido 75 nM de FITC-MBM1 y DMSO al 0,5 % en tampón de ensayo. Se llevan a cabo valoración volumétricas de dosis-respuesta de compuestos experimentales usando un esquema de dilución en serie de 11 puntos, tres veces, comenzando a 31 μM .

Las potencias de los compuestos se determinaron calculando primero el % de inhibición a cada concentración de compuesto según la ecuación 1:

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

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

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

Donde la parte inferior y la parte superior son las asíntotas inferiores y superiores de la curva dosis-respuesta, respectivamente, IC_{50} es la concentración del compuesto que produce un 50 % de inhibición de la señal y h es el coeficiente de Hill.

Preparación del marcaje de criptato de terbio de menina: Menina (a.a. la etiqueta 1-610-6xhis) se marcó con criptato de terbio como sigue. 2 mg de menina se intercambiaron con tampón en solución salina tamponada con fosfato 1x. Se incubaron 16 μM de menina con un exceso molar de 4 veces el criptato de NHS (Cisbio Bioassays, Bedford, MA) durante 2 horas a temperatura ambiente. La proteína marcada se purificó de la etiqueta libre haciendo pasar la reacción por una columna Superdex 200 Increase 10/300 GL a 0,75 ml/min. Las fracciones máximas fueron recogidas, se dividieron en alícuotas y se congelaron a $-80 \text{ }^\circ\text{C}$.

Secuencia de proteína MENINA (Id. de sec. n.º 1):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDWRLF AAE LGR EEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVP ELTFQPSAPDPPGGLTYFPV
ADLSIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGKLDSSGVAFA
WGACQALGLRDVH

LALSEDHAWWFPGNQEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRC DRKMEVAFMVCAINPSIDL
HTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTGPRPDPLTYLHKGIASAKTYRDEHIYPMYLAGY
HCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEIIYKEFFE VANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSAL
QDPECFAHLLRFYD GICKWEEGSP TPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRR
RGPRRESKPEEPPPKPALDKGLGTGQGA VSGPPRPPGT VAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLT FQS
EKMKG MKELLVATKINSSAIKQLT AQSQVQMKKQKVSTPSDYTL SFLKRQRKGLHHHHHH

Tabla 4. Datos biológicos en el ensayo de polarización de la fluorescencia (FP) de menina (1), ensayo de fluorescencia (HTRF) con resolución temporal de menina/MLL (HTRF) (3) y ensayo de proliferación (2). Comp. n.º significa número de compuesto. Los valores en la Tabla 4 son valores promediados de todas las mediciones.

Comp. n.º	(1) Ensayo de menina FP (IC_{50} (μM))	(3) Ensayo de menina HTRF (IC_{50} (nM))	(2) Ensayo de esferoides MV-4-11 (IC_{50} (μM))	(2) Ensayo de esferoides MOLM14 (IC_{50} (μM))	(2) Ensayo de esferoides K562 (IC_{50} (μm))	(2) Ensayo de esferoides KG1 (IC_{50} (μm))
1	0,033	113	1,5	4,4	13,1	
2	0,34	797	7,3	9,8	>15	
4	0,23	69	8,3	12,8		
3	0,089	61	2,0	3,8		
7	0,63	510		14,6	>15	
6	0,21	476	1,4	3,3	9,0	
16	1,53					
17	1,85					
13	0,52		13,7	>15		

ES 2 966 316 T3

	10	0,25	118	4,4	2,0		
	11	0,59	680	>15	>15		
	12	0,43	860	2,1	9,2		
5	9	0,098	106	3,5	10,3		
	14	1,12					
	15	0,13	120	3,9	5,9	14	
	84	1,02	906				
10	23	0,22	366	1,7	4,3		
	19	1,77	4571				
	18	0,52	1133	>15	>15		
	22	2,41					
15	34	0,78	1976				
	21	1,77	2124				
	32	1,56	2776				
	33	1,19	2100				
20	27A	4,54	10046				
	27C		4530				
	27B	3,65	8989				
	27D		-6912				
25	28A	1,17	1727				
	28B	1,38	2487				
	29		3448				
	71	0,088	70	0,84	6,7		
	85		103	3,1			
30	30		-1259				
	31		1084				
	71B		54	0,42	2,2	>15	>15
	87		20				
35	71A		985				
	69		57	1,8			
	36		15	0,22	1,4	>15	>15
	102		13	0,24			
40	82		653	7,9			
	81		410	5,7			
	80		933				
	83		985				
45	26		54	4,7	5,6		
	35A		8327				
	35B		>25000				
	25		546				
50	78A		520				
	78B		1319				
	77A		201				
	77B		1625				
55	56		41	1,4			
	55		75	3,3			
	54		97	2,1			
	70		18	0,56	1,4	>15	>15
60	53		252				
	52		41	0,86			
	75		28	1,0			
	51		62	2,3			
65	20		31	0,38	0,98	>15	
	48		446				

ES 2 966 316 T3

	73	2455				
	70B	24	0,28	2	>15	
	72	991				
5	49	44	1,9			
	46	105	1,5			
	38	208	2,3			
	47	55	2,3			
10	50	281				
	45	16	0,28	1,8		>15
	44	87	2,1			>15
	76	105	2,9			
15	40	25	0,26	1,6		8,1
	79A	955				
	79B	964				
	74	2220				
20	43	97	1,3			
	42	21	0,47	1,6		>15
	41	74	0,84	1,2		4,5
	39	165	0,67			2,5
25	37	41	0,48	1,3		>15
	60	95	0,66	0,22		1,8
	57	67	0,59	2,1		>15
	58	63	0,99			>15
30	59	212	1,8			
	61	146	1,7			
	67	27	0,32	3,2		>15
	64	25	0,55	0,77		8,4
35	65	56	1,2			
	63	61	0,65	0,8		9,5
	66	492				
	62	36	2,2			
	68	266	2,9			
40	99	33	0,24			>15
	100	57	0,93			>15
	101	28	0,41			>15
45	97	150	2			
	98	504				
	88	267				
	89	24	0,24			
50	90	317				
	86	198	6,6			
	91	30	1,2			
	92	14	0,45			
	93	20	0,58			
55	94	18	0,43			
	95	69	2,1			
	96	45	1,0			
60	104	375				
	105	11	0,22			
	106	10	0,19			
	107	23	0,34			
	108	23	0,87			
65	103	106	1,1			
	109	714				

Tabla 5. Datos biológicos en el ensayo de polarización de la fluorescencia (FP) de menina (1), ensayo de fluorescencia (HTRF) con resolución temporal de menina/MLL (HTRF) (3) y ensayo de proliferación (2). Comp. n.º significa número de compuesto. Los valores en la tabla 5 son valores para mediciones individuales (no promediados): en caso de que se determine un valor más de 1 vez, cada valor se informa individualmente en la Tabla 5.

Comp. n.º	(1) Ensayo de menina FP (IC ₅₀ (µM))	(3) Ensayo de menina HTRF (IC ₅₀ (nM))	(2) Ensayo de esferoides MV-4-11 (IC ₅₀ (µM))	(2) Ensayo de esferoides MOLM14 (IC ₅₀ (µM))	(2) Ensayo de esferoides K562 (IC ₅₀ (µm))	(2) Ensayo de esferoides KG1 (IC ₅₀ (µm))
8	0,101	48	2,1 2,3	5,7 >15	>15	
5	-0,17 6,0	9	2,1 2,1 >15	4,3 4,3	>15	
24		244	0,09 8,2			

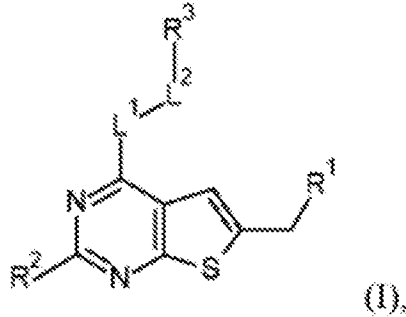
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

5

10

15



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

20

R¹ representa CF₃;
 R² representa hidrógeno;
 L¹ es un heterociclo fusionado de 7 a 9 miembros de la Fórmula (a)

25

30

35



(a)

40

en donde
 a representa la posición de enlace con el heterociclo de tienopirimidinilo;
 m es igual a 0 o 1;
 n es igual a 0 o 1;
 p es igual a 0, 1 o 2;
 q es igual a 0 o 1;
 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y oxo; y
 -L²-R³ se selecciona de (a), (b), (c) o (d) en donde

45

50

(a) L² se selecciona del grupo que consiste en >SO₂, >CR^{4a}R^{4b} y -CHR^{4a}CHR⁵-; en donde

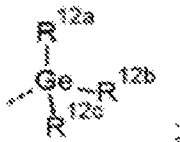
R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 R^{4b} es hidrógeno;
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y
 R³ se selecciona del grupo que consiste en Ar; Het¹; y Het²; o

55

(b) L² es >CR^{4c}R^{4d}; en donde R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno; y R³ es

60

65

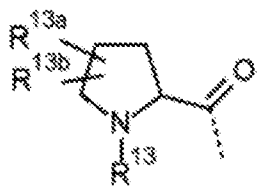


en donde

R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son alquilo C₁₋₆; o

(c)--L²-R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro o -OH; o

(d)--L²-R³ es



en donde

R¹³ es hidrógeno; y

R^{13a} es hidrógeno;

R^{13b} hidrógeno; o

R^{13a} y R^{13b} se unen al mismo átomo de carbono y juntos forman un Cs-cicloalquilo;

en donde

Ar es fenilo que puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente seleccionado de halo;

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 4- o 5-tiazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -CN, -OR¹⁸, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR²⁰ y -NR^{21a}R^{21b}; 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, -OR¹⁸, alquilo -C(=O)-O-C₁₋₆-C(=O)-Ar², -C(=O)-Het³ y -C(=O)-Het⁴;

Ar² es fenilo;

Het³ es piridilo;

Het⁴ es oxetanilo, o tetrahidropiranilo;

en donde

R¹⁸, R²⁰, R^{21a} y R^{21b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

L¹ es un heterociclo fusionado de 7 a 9 miembros de la Fórmula (a) como se define en la reivindicación 1, en donde

m es igual a 0 o 1;

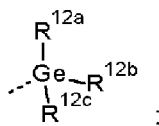
n es igual a 0 o 1;

p es 1 y q es 0;

R es hidrógeno; y

(a)L² es >CH₂; y R³ es Ar; o Het¹; o

(b)L² es >CH₂; y R³ es



en donde R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁₋₆; o

(c)--L²-R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes fluoro;

en donde

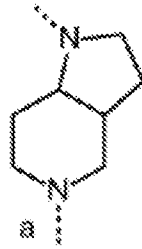
Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo; y

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, y 4- o 5-tiazolilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un halo o un sustituyente alquilo C₁₋₄.

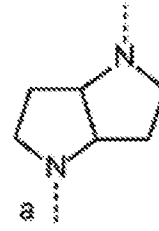
5 3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde

L¹ es un heterociclo fusionado de 8 a 9 miembros de la Fórmula (a-1) o (a-2)

10



(a-1)



(a-2)

15

20

25

(a)L² es >CH₂; y R³ es Ar; o Het¹; o

(b)L² es >CH₂; y R³ es -Ge(CH₃)₃; en donde

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo; y

30

Het¹ es un heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, y 4- o 5-tiazolilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un halo o un sustituyente alquilo C₁₋₄.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde al menos uno de m, n, q y p es diferente de 0.

35 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 5 que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

40

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica según la reivindicación 5 para su uso como medicamento.

45 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición farmacéutica según la reivindicación 5 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer, el síndrome mielodisplásico (MDS) y la diabetes.

9. El compuesto o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, 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 de páncreas, cáncer de colon, cáncer de hígado, melanoma y glioblastoma.

50

10. El compuesto o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, 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 linfocíticas crónicas (CLL), leucemias prolinfocíticas de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia de células pilosas (HCL), leucemias reordenadas por MLL, leucemias MLL-PTD, leucemias amplificadas por MLL, leucemias positivas para MLL y leucemias que presentan distintivos de la expresión del gen *HOXIMEIS1*.

55