

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 474**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2020** **PCT/IB2020/051206**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2020** **WO20165834**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2020** **E 20708627 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3924055**

54 Título: **Derivados de 3-(1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1,6-diona sustituidos y usos de estos**

30 Prioridad:

15.02.2019 US 201962806142 P

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

16.10.2024

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BECKWITH, ROHAN ERIC JOHN;
BONAZZI, SIMONE;
CERNIJENKO, ARTIOM;
LAM, PHILIP y
THOMSEN, NOEL MARIE-FRANCE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 982 474 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-(1-oxoisindolin-2-il)piperidin-1,6-diona sustituidos y usos de estos

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a compuestos y composiciones de compuestos de 3-(1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de la proteína con dedos de zinc 2 de la familia IKAROS (IKZF2) o donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 o IKZF4 puede mejorar una enfermedad o trastorno.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La proteína con dedos de zinc 2 de la familia IKAROS (IKZF2) (que también se conoce como Helios) es uno de los cinco miembros de la familia Ikaros de factores de transcripción que se encuentran en los mamíferos. IKZF2 contiene cuatro dominios con dedos de zinc cerca del extremo N, que participan en la unión al ADN, y dos dominios con dedos de zinc en el extremo C, que participan en la dimerización de la proteína. IKZF2 presenta una identidad de aproximadamente un 50 % con los miembros de la familia Ikaros, Ikaros (IKZF1), Aiolos (IKZF3) y Eos (IKZF4) con la homología más alta en las regiones con dedos de zinc (identidad de más de un 80 %). Estos cuatro factores de transcripción de la familia Ikaros se unen al mismo sitio de consenso de ADN y pueden heterodimerizarse entre sí cuando se expresan conjuntamente en las células. La quinta proteína de la familia Ikaros, Pegasus (IKZF5), presenta una identidad de tan solo un 25 % con IKZF2, se une a un sitio de ADN diferente que los otros miembros de la familia Ikaros y no se heterodimeriza fácilmente con las otras proteínas de la familia Ikaros. IKZF2, IKZF1 e IKZF3 se expresan principalmente en las células hematopoyéticas, mientras que IKZF4 e IKZF5 se expresan en una amplia diversidad de tejidos. (John, L.B., *et al.*, (2011), *Mol. Immunol.* 48:1272-1278; Perdomo, J., *et al.*, (2000), *J. Biol. Chem.* 275:38347-38354.)

[0003] Se cree que IKZF2 tiene un rol importante en la función y estabilidad de los linfocitos T reguladores (Treg). IKZF2 tiene una expresión muy elevada a nivel de ARNm y proteína por poblaciones de linfocitos T reguladores. Se ha demostrado que la atenuación de IKZF2 con ARNip da como resultado una disminución regulada de FoxP3 y afecta a la capacidad de los Treg CD4⁺ CD25⁺ humanos aislados de bloquear la activación de linfocitos T *in vitro*. Además, se ha mostrado que la sobreexpresión de IKZF2 en linfocitos Treg murinos aislados aumenta la expresión de marcadores relacionados con Treg, tales como CD 103 y GITR, y las células que sobreexpresan IKZF2 mostraron una mayor supresión de los linfocitos T respondedores. También se ha observado que IKZF2 se une al promotor de FoxP3, el factor de transcripción que define el linaje de los linfocitos T reguladores, y que afecta a la expresión de FoxP3.

[0004] Se ha mostrado que la desactivación de IKZF2 dentro de Treg que expresan FoxP3 en ratones provoca que los Treg activados pierdan sus propiedades inhibitoras, expresen citocinas efectoras T y asuman funciones de efectores T. Los ratones mutantes con desactivación de IKZF2 desarrollan una enfermedad autoinmunitaria a los 6-8 meses de edad, con un mayor número de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ activados, linfocitos T auxiliares foliculares y linfocitos B del centro germinal. Se cree que este efecto observado es intrínseco a la célula, ya que los ratones Rag2^{-/-} que reciben médula ósea de ratones con desactivación de IKZF2, pero no médula ósea de IKZF2^{+/+}, desarrollan una enfermedad autoinmunitaria. Se ha mostrado una evidencia directa de que IKZF2 afecta a la función de los linfocitos T reguladores en el análisis de ratones en los que se eliminó IKZF2 solo en células que expresaban FoxP3 (FoxP3-YFP-Cre Helios^{fl/fl}). Los resultados mostraron que los ratones también desarrollan una enfermedad autoinmunitaria con características similares a las observadas en la desactivación de IKZF2 del animal completo. Además, el análisis de la ruta de un experimento CHIP-SEQ también ha sugerido que IKZF2 está afectando la expresión de genes en la ruta STAT5/IL-2R α en los linfocitos T reguladores. Se mostró que este efecto de la pérdida de IKZF2 es más evidente después de una exposición inmunitaria (infección vírica o inyección de sangre de oveja), y se observó que después de la estimulación inmunitaria, los linfocitos T reguladores negativos para IKZF2 comenzaron a adoptar características de los linfocitos T efectoras. (Getnet, D., *et al.*, *Mol. Immunol.* (2010), 47: 1595-1600; Bin Dhuban, K., *et al.*, (2015), *J. Immunol.* 194 :3687-96; Kim, H-J., *et al.*, (2015), *Science* 350 :334-339; Nakawaga, H., *et al.*, (2016) *PNAS*, 113: 6248-6253).

[0005] D1 (Schafer, P. H., *et al.*, (2018), *Ann. Rheum. Dis.* 77: 15-16-1523) divulga el modulador del cerebrón iberdomida, un compuesto inmunomodulador con disponibilidad oral en desarrollo para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y del mieloma múltiple recidivante/refractario. D1 presenta la degradación mediada por iberomida de los factores de transcripción Ikaros y Aiolos.

[0006] Se ha mostrado que la sobreexpresión de isoformas de Ikaros que carecen de las regiones de unión al ADN está asociada a múltiples neoplasias malignas hemáticas humanas. Recientemente, se han identificado mutaciones en el gen IKZF2, que conducen a variantes anómalas de corte y empalme, en leucemias de linfocitos T en adultos y leucemia linfoblástica aguda de baja hipodiploidia. Se ha propuesto que estas isoformas, que son capaces de dimerizarse, tienen un efecto negativo dominante sobre los factores de transcripción de la familia Ikaros, lo que favorece el desarrollo de linfomas. Los mutantes con IKZF2 desactivado que sobreviven hasta la edad adulta

no desarrollan linfomas, lo que respalda esta hipótesis (Asanuma, S., *et al.*, (2013), *Cancer Sci.* 104: 1097-1106; Zhang, Z., *et al.*, (2007), *Blood* 109:2190-2197; Kataoka, D., *et al.*, (2015), *Nature Genetics* 47: 1304-1315.)

[0007] Actualmente, se usan anticuerpos anti-CTLA4 en los centros hospitalarios para actuar sobre los Treg en tumores. Sin embargo, el direccionamiento a CTLA4 a menudo provoca la activación sistémica de los linfocitos T efectores, lo que da como resultado una toxicidad excesiva y limita la utilidad terapéutica. Hasta 3/4 de los pacientes tratados con una combinación de anti-PD1 y anti-CTLA4 comunicaron eventos adversos de grado 3 o superior. Por lo tanto, existe una gran necesidad de proporcionar compuestos que actúen sobre los Treg en los tumores sin provocar la activación sistémica de los linfocitos T efectores.

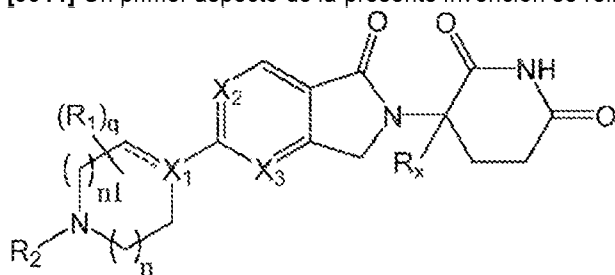
[0008] Un degradador específico de IKZF2 tiene el potencial de centrar la respuesta inmunitaria mejorada en áreas dentro o cerca de los tumores y proporcionar así un agente terapéutico potencialmente más tolerable y menos tóxico para el tratamiento del cáncer.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0009] Los compuestos de la invención son útiles como agentes terapéuticos, particularmente para cánceres y enfermedades relacionadas. En un aspecto, los compuestos de la invención tienen actividad de degradación de IKZF2, teniendo preferentemente tal actividad en o por debajo del nivel de 50 μ M, y teniendo más preferentemente tal actividad en o por debajo del nivel de 10 μ M. En otro aspecto, los compuestos de la invención tienen actividad de degradación de IKZF2 que es selectiva sobre uno o más de IKZF1, IKZF3, IKZF4 y/o IKZF5. En otro aspecto, los compuestos de la invención tienen actividad de degradación tanto de IKZF2 como de IKZF4. Los compuestos de la invención tienen utilidad en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades para las que tal actividad de degradación sería beneficiosa para el paciente. Por ejemplo, aunque sin pretender vincularse a ninguna teoría, los inventores creen que la reducción de los niveles de IKZF2 en los Treg en un tumor puede permitir que el sistema inmunitario del paciente ataque la enfermedad de forma más eficaz. En resumen, la presente invención proporciona degradadores de IKZF2 novedosos útiles para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

[0010] La presente invención se define en y mediante las reivindicaciones adjuntas. La descripción que figura a continuación está comprendida por la invención en la medida en que la materia en cuestión está definida en las reivindicaciones adjuntas. En su forma más general, la presente descripción se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer.

[0011] Un primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



(I).

en donde:

X₁ es CR₃;

----- es opcionalmente un doble enlace cuando X₁ es CR₃ y R₃ está ausente;

X₂ es N y X₃ es CR₁₄; o X₂ es CR₁₃ y X₃ es N; o X₂ es CR₁₅ y X₃ es CR₁₄; o X₂ es CR₁₃ y X₃ es CR₁₆;

cada R₁ es independientemente D, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), CN o halógeno, o

dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o

dos R₁, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

R₂ es alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R₄; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R₅, o

R₁ y R₂, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R₃ es H o D, o R₃ está ausente cuando ----- es un doble enlace;

cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂, CN, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R₇;

cada R₅ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂, CN, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o

dos R₅, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀, o

dos R₅, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀;

R₆ y R₆' son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀);

cada R₇ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃arilo (C₆-C₁₀), adamantilo, -O(CH₂)₀₋₃-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R₁₁, y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente cada uno entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆), o

dos R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un =O), o dos R₇, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀, o dos R₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀;

R₈ y R₉ son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₆); cada R₁₀ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN, o dos R₁₀ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un =O); cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN;

R₁₂ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; R₁₃ es H, halógeno, -OH o -NH₂;

R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN; R₁₅ es halógeno, -OH o -NH₂;

R₁₆ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN;

R_x es H o D; p es 0, 1 o 2; n es 0, 1 o 2;

n₁ es 1 o 2, en donde n + n₁ ≤ 3; y q es 0, 1, 2, 3 o 4;

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

[0012] En un aspecto de la invención, los hidrógenos en el compuesto de la Fórmula (I) están presentes en sus abundancias isotópicas normales. En un aspecto preferido de la invención, los hidrógenos están enriquecidos isotópicamente en deuterio (D), y en un aspecto particularmente preferido de la invención, el hidrógeno en la posición R_x está enriquecido en D, como se analiza con más detalle en relación con los isótopos y el enriquecimiento isotópico a continuación.

[0013] Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o

tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2. La composición farmacéutica puede comprender además al menos un agente farmacéutico adicional.

[0014] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2. La composición farmacéutica puede comprender además al menos un agente farmacéutico adicional.

[0015] Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos afectados por la reducción de los niveles de proteína IKZF2. La composición farmacéutica puede comprender además al menos un agente farmacéutico adicional.

[0016] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o el trastorno. La composición farmacéutica puede comprender además al menos un agente farmacéutico adicional.

[0017] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

[0018] En otro aspecto de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan en composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz, preferentemente una cantidad farmacéuticamente eficaz, de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0019] En algunas realizaciones de los métodos divulgados en el presente documento, la administración del compuesto de la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, se realiza por vía oral, parental, subcutánea, por inyección o por infusión.

[0020] La presente invención proporciona degradadores de IKZF2 que son agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer y metástasis, en el tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la modulación de los niveles de proteína IKZF2, y en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2.

[0021] En una realización, la enfermedad o trastorno que puede ser tratado con los compuestos de la presente divulgación se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés), cáncer de nasofaringe (NPC, por sus siglas en inglés), cáncer colorrectal con estabilidad de microsátélites (mssCRC, por sus siglas en inglés), timoma, tumor carcinoide, tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello del útero, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, sarcomas de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres rabdoideos y sarcoma de Ewing. En otra realización, la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 es un cáncer para el que la respuesta inmunitaria es deficiente o es un cáncer inmunógeno.

[0022] La presente invención proporciona agentes con mecanismos de acción novedosos hacia proteínas IKZF2 en el tratamiento de diversos tipos de enfermedades, que incluyen cáncer y metástasis, en el tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la modulación de los niveles de proteína IKZF2, y en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2. En última instancia la presente invención proporciona a la comunidad médica una estrategia farmacológica novedosa para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con las proteínas IKZF2.

[0023] Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos, y también proporciona estos compuestos, sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos y composiciones farmacéuticas de estos, para su uso en el tratamiento del cáncer, especialmente en el tratamiento de cánceres descritos en las reivindicaciones.

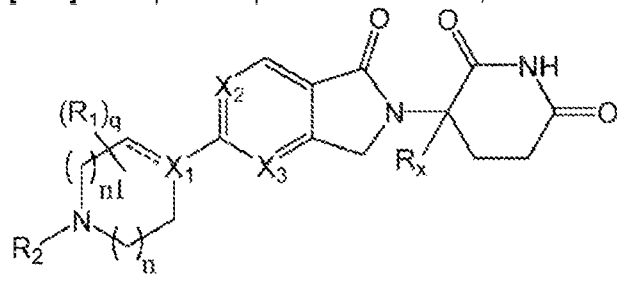
[0024] En el presente documento y en las reivindicaciones se describen diversas realizaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0025] La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que son capaces de modular los niveles de proteína IKZF2. La invención presenta métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno en el que IKZF2 desempeña una función administrando a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este. Los métodos de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos dependientes de IKZF2 modulando los niveles de proteína IKZF2. La modulación de los niveles de proteína IKZF2 a través de su degradación proporciona una estrategia novedosa para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades que incluyen, sin carácter limitante, cáncer y metástasis, y otras enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2.

[0026] En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles como agentes terapéuticos, particularmente para cánceres y enfermedades relacionadas. En un aspecto, los compuestos de la invención tienen actividad de degradación de IKZF2, teniendo preferentemente tal actividad en o por debajo del nivel de 50 μ M, y teniendo más preferentemente tal actividad en o por debajo del nivel de 10 μ M. En otro aspecto, los compuestos de la invención tienen actividad de degradación de IKZF2 que es selectiva sobre uno o más de IKZF1, IKZF3, IKZF4 y/o IKZF5. En otro aspecto, los compuestos de la invención tienen actividad de degradación tanto de IKZF2 como de IKZF4. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades para las que tal actividad de degradación sería beneficiosa para el paciente. Por ejemplo, aunque sin pretender vincularse a ninguna teoría, los inventores creen que la reducción de los niveles de IKZF2 en los Treg en un tumor puede permitir que el sistema inmunitario del paciente ataque la enfermedad de forma más eficaz. En resumen, la presente invención proporciona degradadores de IKZF2 novedosos útiles para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

[0027] En un primer aspecto de la invención, se describen los compuestos de la Fórmula (I):



(I).

o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R₁, R₂, R_x, X₁, X₂, X₃, n, n₁ y q son como se definen en el presente documento.

[0028] Los detalles de la invención se exponen en la descripción adjunta a continuación. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento a la hora de poner en práctica o evaluar la presente invención, a continuación se describirán métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Definición de términos y convenciones utilizados

[0029] A los términos no definidos específicamente en el presente documento se les deben otorgar los significados que les daría un experto en la técnica teniendo en cuenta la invención y el contexto. Sin embargo, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones.

A. Nomenclatura química, términos y convenciones

[0030] En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo después del grupo, por ejemplo, alquilo (C₁-C₁₀) se refiere a un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo mencionado es el punto de unión del radical, por ejemplo, "alquilario" se refiere a un radical monovalente de fórmula alquil-aril-, mientras que "arilalquilo" se refiere a un radical monovalente de fórmula aril-alquil-. Además, el uso de un término que designe un radical monovalente cuando sea apropiado un radical divalente se interpretará para designar el radical divalente respectivo y viceversa. A menos que se especifique lo contrario, prevalecerán las definiciones convencionales de los términos, y se asumirán y alcanzarán las valencias atómicas estables convencionales en todas las fórmulas y grupos. Los artículos «un» y «uno/a» se refieren a uno/a o más de uno/a (p. ej., al menos uno/a) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" se refiere a un elemento o más de un elemento.

[0031] El término «y/o» significa «y» u «o» a menos que se indique lo contrario.

[0032] El término «opcionalmente sustituido» significa que un resto químico dado (p. ej., un grupo alquilo) puede estar unido (pero no necesariamente) a otros sustituyentes (p. ej., heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo totalmente saturada (p. ej., un hidrocarburo puro). Como alternativa, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, puede estar unido, en cualquier punto a lo largo de la cadena, a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término «opcionalmente sustituido» significa que un resto químico dado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no necesariamente tiene más grupos funcionales. Los sustituyentes adecuados usados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, sin carácter limitante, halógeno, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), -O-alqueno (C₂-C₆), -O-alquino (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)alquilo (C₁-C₆), -C(O)alquilo (C₁-C₆), -OC(O)O-alquilo (C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo (C₁-C₆)), -N(alquilo (C₁-C₆))₂, -NHC(O)alquilo (C₁-C₆), -C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo (C₁-C₆), -S(O)NH-alquilo (C₁-C₆) y S(O)N(alquilo (C₁-C₆))₂. Los sustituyentes pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos. Tal como se utiliza en el presente documento, «opcionalmente sustituido» también se refiere a sustituido o sin sustituir, cuyo significado se describe a continuación.

[0033] El término «sustituido» significa que el grupo o resto especificado contiene uno o más sustituyentes adecuados en donde los sustituyentes pueden conectarse al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o condensándose con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

[0034] El término «no sustituido» significa que el grupo especificado no contiene sustituyentes.

[0035] A menos que se defina específicamente de otro modo, «arilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático cíclico que tiene de 1 a 3 anillos aromáticos, incluidos los grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contiene dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo están unidos opcionalmente en un solo punto (p. ej., bifenilo) o están condensados (p. ej., naftilo). El grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, p. ej., de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, -H, -halógeno, -CN, -O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), -O-alqueno (C₂-C₆), -O-alquino (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)-alquilo (C₁-C₆), -OC(O)O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH(alquilo (C₁-C₆)), N(alquilo (C₁-C₆))₂, -S(O)₂-alquilo (C₁-C₆), -S(O)NH-alquilo (C₁-C₆) y S(O)N(alquilo (C₁-C₆))₂. Los sustituyentes están a su vez opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos anillos condensados, los grupos arilo tienen opcionalmente un anillo insaturado o parcialmente saturado condensado con un anillo totalmente saturado. Los sistemas anulares de ejemplo de estos grupos arilo incluyen, sin carácter limitante, fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobenzoanulenilo y similares.

[0036] A menos que se defina específicamente de otro modo, «heteroarilo» se refiere a un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 24 átomos anulares o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos anulares seleccionados entre N, O o S, siendo los átomos anulares restantes C. Tal como se define en el presente documento, heteroarilo también se refiere a un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo se selecciona entre N, O o S. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopirano, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzofurano, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-

dihidro-2H-1 Δ^2 -pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzoaxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo y derivados de estos. Además, cuando contienen dos anillos condensados, los grupos arilo definidos en el presente documento pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado condensado con un anillo totalmente saturado. Los sistemas anulares de ejemplo de estos grupos de heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo y dihidrobenzoxanilo.

[0037] Halógeno o «halo» se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0038] «Alquilo» se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo (C₁-C₆) incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo.

[0039] «Alcoxi» se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono que contiene un «O» terminal en la cadena, p. ej., -O(alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin carácter limitante, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *t*-butoxi o pentoxi.

[0040] «Alquenilo» se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo «alquenilo» contiene al menos un doble enlace en la cadena. El doble enlace de un grupo alquenilo puede estar conjugado o sin conjugar con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, isobutenilo, pentenilo o hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido y puede ser lineal o ramificado.

[0041] «Alquinilo» se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo «alquinilo» contiene al menos un triple enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etinilo, propargilo, *n*-butinilo, isobutinilo, pentinilo o hexinilo. Un grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0042] «Alquilenilo» o «alquilenilo» se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente puede ser un alquilenilo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. Tal como se define en el presente documento, el alquilenilo también puede ser un alquilenilo (C₁-C₆). Un alquilenilo puede ser además un alquilenilo (C₁-C₄). Los grupos alquilenilo típicos incluyen, sin carácter limitante, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH- y similares.

[0043] «Cicloalquilo» o «carbociclilo» se refiere a un anillo de carbono saturado monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[2.2.2]octenilo y derivados de estos. Un cicloalquilo (C₃-C₈) es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar condensado (p. ej., decalina) o tener puente (p. ej., norbornano).

[0044] «Heterociclilo» o «heterocicloalquilo» se refiere a un anillo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado que contiene carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre (O, N o S) y en donde no hay *n* electrones deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los heteroátomos o átomos de carbono del anillo. La estructura anular del heterocicloalquilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de anillos de heterociclilo incluyen, sin carácter limitante, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo, 1,4-dioxanilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, ditiolanilo y homotropanilo.

[0045] «Hidroalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos -OH. Los ejemplos de grupos hidroalquilo incluyen HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂- y CH₂-CH(OH)-.

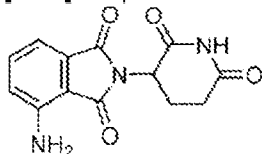
[0046] «Haloalquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, sin carácter limitante, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

[0047] «Haloalcoxi» se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, sin carácter limitante, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, triclorometoxi, etc.

[0048] «Ciano» se refiere a un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno mediante un triple enlace, p. ej., $C\equiv N$.

5 **[0049]** «Amino» se refiere a un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., NH_2).

[0050] La "pomalidomida" o 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona tiene la siguiente estructura:



10 B. Términos y convenciones de sales y solvatos

[0051] «Sal» se refiere a una forma iónica del compuesto precursor o el producto de la reacción entre el compuesto precursor y un ácido o una base adecuados para obtener la sal de adición de ácido o la sal de adición de base del compuesto precursor. Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar a partir de los compuestos precursores que contienen un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Por lo general, las sales se preparan haciendo reaccionar el compuesto precursor en forma de ácido o base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base orgánico o inorgánico formador de sales deseado en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes.

20 **[0052]** «Sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite, y eficaz para su uso previsto. El término incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Dado que los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como salina, en la práctica, el uso de la forma salina equivale al uso de la forma de base. Se encuentran listas de sales adecuadas, p. ej., en S.M. Birge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, págs. 1-19.

30 **[0053]** "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

45 **[0054]** «Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable» se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son indeseables desde un punto de vista biológico o de otro tipo, formadas con bases inorgánicas tales como amoniaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas, que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina y similares. Son bases atóxicas orgánicas particularmente preferidas la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

60 **[0055]** «Solvato» se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. Esta asociación física puede conllevar diversos grados de enlace iónico y covalente, incluidos los puentes de hidrógeno. En determinados casos,

el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. En general, tales disolventes seleccionados para los fines de la invención no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los solvatos abarcan tanto los solvatos en fase de solución como los aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

[0056] «Hidrato» se refiere a un solvato en donde la(s) molécula(s) de disolvente es (son) agua.

[0057] Los compuestos de la presente invención, tal como se analiza más adelante, incluyen su base o ácido libre, sus sales y solvatos y pueden incluir átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura, aunque no se indique o muestre explícitamente, particularmente sus formas farmacéuticamente aceptables. Se pretende que tales formas, particularmente las formas farmacéuticamente aceptables, estén englobadas en las reivindicaciones adjuntas.

C. Términos y convenciones de los isómeros

[0058] «Isómeros» se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos en el espacio. El término incluye estereoisómeros e isómeros geométricos.

[0059] «Estereoisómero» o «isómero óptico» se refiere a un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o una rotación restringida que da lugar a planos asimétricos perpendiculares (p. ej., determinados bifenilos, alenos y compuestos espiránicos) y puede girar el plano de luz polarizada. Debido a que existen centros asimétricos y otras estructuras químicas en los compuestos de la invención que pueden dar lugar a la estereoisomería, la invención contempla estereoisómeros y mezclas de estos. Los compuestos de la invención y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Habitualmente, tales compuestos se prepararán como una mezcla racémica. Sin embargo, si se desea, tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Como se analiza con más detalle posteriormente, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan mediante síntesis a partir de materiales de partida con actividad óptica que contienen los centros quirales deseados o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación o resolución, tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quiral, o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están comercializados o se preparan mediante los métodos descritos más adelante y se resuelven mediante técnicas muy conocidas en la materia.

[0060] «Enantiómeros» se refiere a un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

[0061] «Diastereoisómeros» o «diastereómeros» se refiere a isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí.

[0062] «Mezcla racémica» o «racemato» se refiere a una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales.

[0063] «Mezcla no racémica» se refiere a una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros individuales.

[0064] «Isómero geométrico» se refiere a un isómero estable, que es resultado de la libertad de rotación restringida en torno a los dobles enlaces (p. ej., cis-2-buteno y trans-2-buteno) o en una estructura cíclica (p. ej., cis-1,3-diclorociclobutano y trans-1,3-diclorociclobutano). Debido a que puede haber dobles enlaces carbono-carbono (olefínicos), dobles enlaces C=N, estructuras cíclicas y similares presentes en los compuestos de la invención, la invención contempla cada uno de los diversos isómeros geométricos estables y mezclas de estos resultantes de la disposición de sustituyentes en torno a estos dobles enlaces y en estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se designan utilizando la convención cis/trans o utilizando el sistema E o Z, en donde el término «E» se refiere a sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace, y el término «Z» se refiere a sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace. Se proporciona un análisis detallado de la isomería E y Z en J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4.^a ed., John Wiley & Sons, 1992. Varios de los siguientes ejemplos representan isómeros E individuales, isómeros Z individuales y mezclas de isómeros E/Z. La determinación de los isómeros E y Z se puede realizar mediante métodos analíticos tales como cristalografía de rayos X, ¹H RMN, y ¹³C RMN.

[0065] Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención incluyen todos estos tautómeros.

[0066] Es bien sabido en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. Por lo tanto, por ejemplo, los enantiómeros a menudo muestran una actividad biológica sorprendentemente diferente, incluidas diferencias en las propiedades farmacocinéticas, que incluyen el metabolismo, la unión a proteínas y similares, y las propiedades farmacológicas, incluidos el tipo de actividad mostrada, el grado de actividad, la toxicidad y similares. Por lo tanto, un experto en la técnica apreciará que un enantiómero puede ser más activo o puede presentar efectos beneficiosos cuando está enriquecido con respecto al otro enantiómero o cuando está separado del otro enantiómero. Adicionalmente, un experto en la técnica sabría cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la invención a partir de esta invención y el conocimiento de la técnica anterior.

[0067] Por lo tanto, aunque se puede utilizar la forma racémica del fármaco, a menudo es menos eficaz que administrar una cantidad equivalente de fármaco enantioméricamente puro; de hecho, en algunos casos, un enantiómero puede ser farmacológicamente inactivo y serviría simplemente como un simple diluyente. Por ejemplo, aunque el ibuprofeno se ha administrado previamente como un racemato, se ha demostrado que solo el isómero S del ibuprofeno es eficaz como agente antiinflamatorio (en el caso del ibuprofeno, sin embargo, aunque el isómero R es inactivo, se convierte *in vivo* en el isómero S, por lo que la rapidez de acción de la forma racémica del fármaco es menor que la del isómero S puro). Además, las actividades farmacológicas de los enantiómeros pueden tener una actividad biológica distinta. Por ejemplo, la penicilamina S es un agente terapéutico para la artritis crónica, mientras que la penicilamina R es tóxica. De hecho, algunos enantiómeros purificados tienen ventajas en comparación con los racematos, ya que se ha puesto de manifiesto que los isómeros individuales purificados tienen tasas de penetración transdérmica más rápidas en comparación con la mezcla racémica. Véanse las Pat. de EE. UU. N.ºs 5 114 946 y 4 818 541.

[0068] Por lo tanto, si un enantiómero es farmacológicamente más activo, menos tóxico o presenta una disposición preferida en el cuerpo que otro enantiómero, sería terapéuticamente más eficaz administrar ese enantiómero de forma preferencial. De este modo, el paciente sometido a tratamiento sería expuesto a una dosis total inferior del fármaco y a una dosis inferior de un enantiómero que es posiblemente tóxico o un inhibidor del otro enantiómero.

[0069] La preparación de enantiómeros puros o mezclas con exceso enantiomérico (e.e.) o pureza enantiomérica deseados se logra mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los expertos en la técnica, o una combinación de estos. Estos métodos de resolución generalmente se basan en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía que utiliza fases estacionarias quirales, complejación huésped-hospedador enantioselectiva, resolución o síntesis que utiliza auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática o cristalización enantioselectiva espontánea. Tales métodos se exponen de forma general en *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2.ª Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley y R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Además, existen métodos igualmente conocidos para la cuantificación de la pureza o el exceso enantiomérico, por ejemplo, GC, HPLC, CE o RMN, y para la asignación de la conformación y configuración absoluta, por ejemplo, CD ORD, cristalografía de rayos X o RMN.

[0070] En general, se pretende incluir todas las formas tautoméricas y formas isoméricas y mezclas, ya sean estereoisómeros o isómeros geométricos individuales o mezclas racémicas o no racémicas, de una estructura química o compuesto, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica en el nombre o la estructura del compuesto.

D. Términos y convenciones de la administración farmacéutica y el tratamiento

[0071] Un «paciente» o «sujeto» es un mamífero, p. ej., un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o macaco Rhesus. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

[0072] Una «cantidad eficaz» o «cantidad terapéuticamente eficaz», cuando se utiliza en relación con un compuesto, se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describe en el presente documento.

[0073] Los términos «cantidad farmacéuticamente eficaz» o «cantidad terapéuticamente eficaz» se refieren a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de patologías, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente que busca un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de patología o trastorno que se está tratando

y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación o de forma coincidente con los compuestos de la invención, y la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y la presente invención.

[0074] Tal como se utiliza en el presente documento, el término «composición farmacéutica» se refiere a un compuesto de la invención, o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

[0075] «Portador» abarca portadores, excipientes y diluyentes y se refiere a un material, composición o vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, involucrado en portar o transportar un agente farmacéutico desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

[0076] Un sujeto «necesita» un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en la calidad de vida de tal tratamiento (preferentemente, un ser humano).

[0077] Tal como se utiliza en el presente documento, el término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe» se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

[0078] Tal como se utiliza en el presente documento, el término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente.

[0079] Tal como se utiliza en el presente documento, el término «prevenir», «que previene» o «prevención» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o al retraso del inicio o la progresión de la enfermedad o trastorno.

[0080] «Farmacéuticamente aceptable» significa que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero que se trata con ella.

[0081] «Trastorno» se refiere a, y se utiliza indistintamente con, los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique lo contrario.

[0082] «Administrar», «que se administra» o «administración» se refiere a administrar directamente un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o una composición a un sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

[0083] «Compuestos de la presente invención», «compuestos de la invención» y expresiones equivalentes (a menos que se identifique específicamente de otro modo) se refieren a compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) y (Il) tal como se describen en el presente documento, incluidos los tautómeros, sales particularmente las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos e hidratos de estos, cuando el contexto lo permita, así como también todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados con isótopos (incluidas las sustituciones con deuterio), así como también los restos formados de forma inherente (p. ej., polimorfos, solvatos y/o hidratos). Para los propósitos de la presente invención, los solvatos e hidratos generalmente se consideran composiciones. En general y preferentemente, se entiende que los compuestos de la invención y las fórmulas que designan los compuestos de la invención solo incluyen los compuestos estables de estos y excluyen los compuestos inestables, incluso si se puede considerar que un compuesto inestable está literalmente incluido en la fórmula del compuesto. De forma similar, se pretende que la referencia a los intermedios, tanto si estos se reivindican como si no, englobe sus sales y solvatos, cuando lo permita el contexto. En aras de la claridad, a veces se indican en el texto casos particulares cuando el contexto lo permita, pero estos casos son puramente ilustrativos y no se pretende que excluyan otros casos cuando el contexto lo permita.

[0084] «Compuesto estable» o «estructura estable» se refiere a un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico o de diagnóstico eficaz. Por ejemplo, un compuesto, que tuviera una «valencia incompleta» o que fuera un carbanión no estaría contemplado por la invención.

[0085] En una realización específica, el término «alrededor de» o «aproximadamente» se refiere a comprendido en un 20 %, preferentemente comprendido en un 10 % y más preferentemente comprendido en un 5 % de un valor o intervalo dado.

[0086] El rendimiento de cada una de las reacciones descritas en el presente documento se expresa como porcentaje del rendimiento teórico. «Cáncer» se refiere a cualquier cáncer provocado por la proliferación de células neoplásicas malignas, tal como tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, los cánceres incluyen, sin carácter limitante, mesotelioma, leucemias y linfomas tales como linfomas cutáneos de linfocitos T (CTCL, por sus siglas en inglés), linfomas periféricos no cutáneos de linfocitos T, linfomas asociados con el virus linfotrófico de linfocitos T humano (HTLV, por sus siglas en inglés), tales como leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (ATLL, por sus siglas en inglés), linfoma de linfocitos B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas y mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfática aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia linfática crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) o carcinoma hepatocelular. Los ejemplos adicionales incluyen síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes de adultos, tales como cánceres de cabeza y cuello (p. ej., oral, de laringe y nasofaríngeo), cáncer de esófago, cánceres genitourinarios (p. ej., de próstata, vejiga, renal, útero, ovario, testicular), cáncer de pulmón (p. ej., microcítico y no microcítico), cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma, y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (p. ej., meduloblastoma, meningioma, etc.) y cáncer de hígado. Las formas ilustrativas adicionales de cáncer que se pueden tratar con los compuestos en cuestión incluyen, sin carácter limitante, cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer del intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer de paratiroides y cáncer de hipófisis.

[0087] Los cánceres adicionales en cuya prevención, tratamiento y estudio los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis o melanoma. Además, los cánceres incluyen, sin carácter limitante, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de las glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma de tiroides medular y papilar), carcinoma renal, carcinoma del parénquima renal, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de cuerpo del útero, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma de testículo, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma corioideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

[0088] «Simultáneamente» o «simultáneo», cuando se refiere a un método de tratamiento o a un uso terapéutico, se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes secundarios, siendo la administración del compuesto y el uno o más agentes secundarios mediante la misma vía y al mismo tiempo.

[0089] «De forma separada» o «por separado», cuando se refiere a un método de tratamiento o a un uso terapéutico, se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes secundarios, siendo la administración del compuesto y el uno o más agentes secundarios mediante vías diferentes y aproximadamente al mismo tiempo.

[0090] Una administración terapéutica «a lo largo de un periodo de tiempo» significa, cuando se refiere a un método de tratamiento o a un uso terapéutico, una combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes secundarios, siendo la administración del compuesto y el uno o más agentes secundarios mediante la misma vía o vías diferentes y en momentos diferentes. En algunas realizaciones, la administración del compuesto o el uno o más agentes secundarios se produce antes de que comience la administración del otro. De esta manera, es posible administrar uno de los principios activos (es decir, un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o uno o más agentes secundarios) durante varios meses antes de administrar el otro o los otros principios activos. En este caso, no se produce ninguna administración simultánea. Otra administración terapéutica a lo largo de un periodo de tiempo consiste en la administración a lo largo del tiempo de los dos o más principios activos de la combinación utilizando diferentes frecuencias de administración para cada uno de los principios activos, con lo que en determinados momentos tiene lugar una administración simultánea de todos los principios activos, mientras que en otros momentos puede administrarse solo una parte de los principios activos de la combinación (p. ej., a modo de ejemplo, para un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y el uno o más agentes secundarios, la administración terapéutica a lo largo de un periodo de tiempo podría ser tal que un compuesto de

Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, se administre una vez al día y el uno o más agentes secundarios se administren una vez cada cuatro semanas).

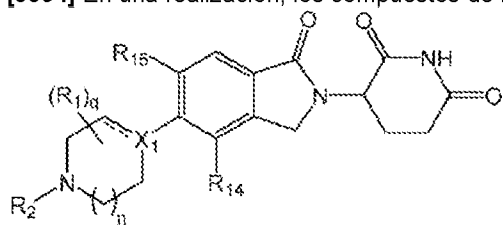
[0091] «Enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2» se refiere a cualquier enfermedad o trastorno que se ve afectado directa o indirectamente por la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

[0092] «Enfermedad o trastorno dependiente de IKZF4» se refiere a cualquier enfermedad o trastorno que se ve afectado directa o indirectamente por la modulación de los niveles de proteína IKZF4.

D. Realizaciones y métodos específicos para evaluar los compuestos de Fórmula (I)

[0093] La presente invención se refiere a compuestos, o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos, capaces de modular los niveles de proteína IKZF2, que son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. La invención se refiere además a compuestos, o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos, que son útiles para reducir o disminuir los niveles de proteína IKZF2.

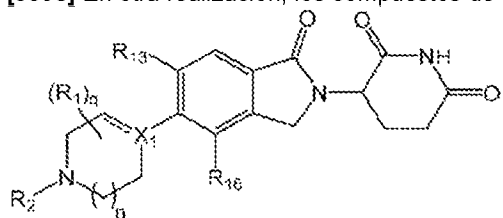
[0094] En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ia):



(Ia),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

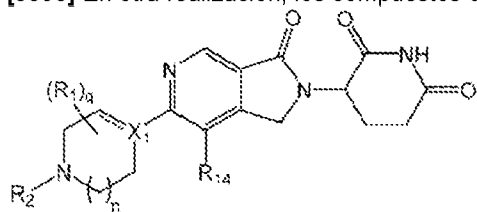
[0095] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ib):



(Ib),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

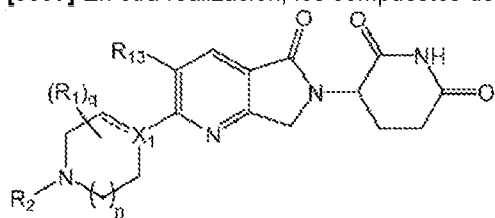
[0096] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ic):



(Ic),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

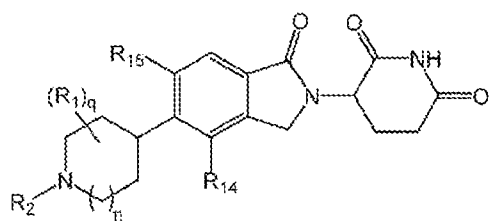
[0097] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Id):



(Id),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

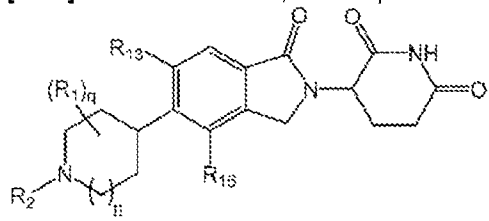
[0098] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ie):



(Ie),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

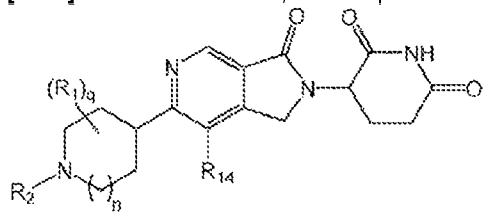
[0099] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (If):



(If),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

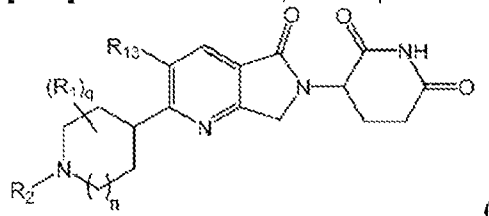
[0100] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ig):



(Ig),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

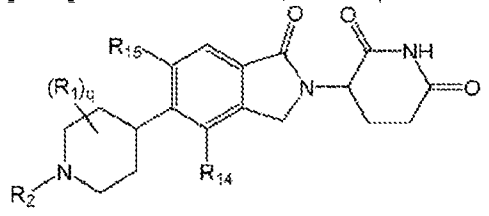
[0101] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ih):



(Ih),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

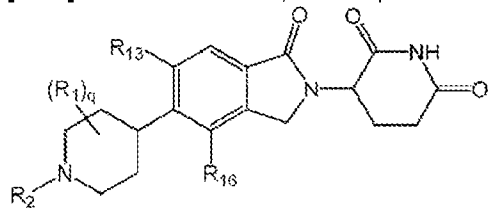
[0102] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ii):



(Ii),

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

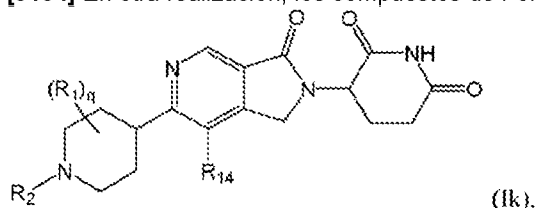
[0103] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ij):



(Ij),

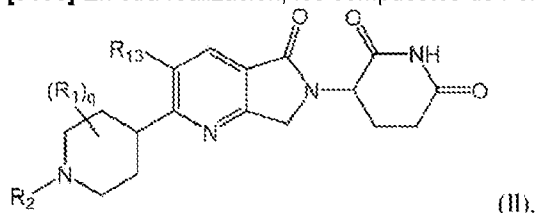
o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

[0104] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ik):



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

5 [0105] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (II):



o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y tautómeros de estos.

[0106] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores (p. ej., Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) Fórmula (Ic), o Fórmula (Id) Fórmula (Ie), Fórmula (If), Fórmula (Ig), o Fórmula (Ih) Fórmula (Ii), Fórmula (Ij), Fórmula (Ik), y/o Fórmula (II)), en donde:

R₂ es alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R₄; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₅, o

R₁ y R₂, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂, CN, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₇;

cada R₅ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alquenoilo (C₂-C₆), alquínilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂, CN, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o

dos R₅, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo (C₆-C₁₀) o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₁₀, o

dos R₅, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₁₀;

cada R₇ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alquenoilo (C₂-C₆), alquínilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃arilo (C₆-C₁₀), adamantilo, -O(CH₂)₀₋₃-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R₁₁, y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente cada uno entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆), o

dos R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un =O), o

dos R₇, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₁₀, o

dos R₇ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₁₀;

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN; o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[0107] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R_x es D. En otra realización, R_x es H.

[0108] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CR₃.

[0109] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₂ es N y X₃ es CR₁₄. En otra realización, X₂ es CR₁₃ y X₃ es N. En otra realización, X₂ es CR₁₅ y X₃ es CR₁₄. En otra realización, X₂ es CR₁₃ y X₃ es CR₁₆. En otra realización, X₂ es N y X₃ es CH. En otra realización, X₂ es CH y X₃ es N. En otra realización, X₂ es CH y X₃ es CR₁₆. En otra realización, X₂ es CR₁₅ y X₃ es CH.

[0110] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, cada R₁ es independiente haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), CN, o halógeno. En otra realización, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), CN o halógeno. En otra realización, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), CN o halógeno. En otra realización, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), CN o halógeno. En otra realización más, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆).

[0111] En otra realización, cada R₁ es independiente haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o halógeno. En otra realización, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o halógeno. En otra realización más, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o halógeno. En otra realización más, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆). En otra realización, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆) o halógeno. En otra realización más, cada R₁ es independiente haloalquilo (C₁-C₆) o halógeno. En otra realización, cada R₁ es independientemente D o alquilo (C₁-C₆). En otra realización, cada R₁ es independientemente alquilo (C₁-C₆).

[0112] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra realización más, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 4 o 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₄-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra realización más, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₄-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0113] En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₇). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₆). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₄-C₇). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₅-C₇). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₆-C₇). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₅-C₆). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₄-C₆). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₆). En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₅). En otra realización más, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra realización, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra realización más, dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 o 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0114] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, dos R₁, cuando se encuentran en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra realización, dos R₁, cuando se encuentran en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de fenilo. En otra realización, dos R₁, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un

anillo de fenilo. En otra realización más, dos R₁, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En otra realización, dos R₁, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo de 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En otra realización más, dos R₁, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo de 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0115] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₂ es alquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R₄; y el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₅. En otra realización, R₂ es alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄; y en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es alquilo (C₁-C₄), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈), o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄; y en donde el heteroarilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o cicloalquilo (C₃-C₈), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄; y en donde el arilo, el heteroarilo, y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄; y en donde el arilo, el heteroarilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅.

[0116] En otra realización, R₂ es arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es fenilo, cicloalquilo (C₃-C₈), o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el fenilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización más, R₂ es alquilo (C₁-C₃) sustituido con de uno a tres R₄.

[0117] En otra realización, R₂ es cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización más, R₂ es arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es cicloalquilo (C₃-C₈) o arilo (C₆-C₁₀), en donde el cicloalquilo y el arilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización más, R₂ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el heteroarilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización más, R₂ es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización, R₂ es cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización más, R₂ es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅.

[0118] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁ y R₂, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros. En otra realización, R₁ y R₂, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

[0119] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₃ es D. En otra realización, R₃ es H. En otra realización, R₃ está ausente cuando ----- es un doble enlace.

[0120] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂, CN, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que

comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈), y un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₇. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂, CN, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₇. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂ o CN. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno u -OH. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₇. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₇.

[0121] En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆ y -NR₆C(O)R₆. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₇. En otra realización más, cada R₄ se selecciona independientemente entre arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro R₇. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈), y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0122] En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇. En otra realización más, cada R₄ se selecciona independientemente entre arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heteroarilo están sustituidos con de uno a tres R₇.

[0123] En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇. En otra realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con de uno a tres R₇.

[0124] En otra realización, cada R₄ es independientemente arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₇. En otra realización más, cada R₄ es independientemente heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a tres R₇.

[0125] En otra realización, cada R₄ es cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₇. En otra realización, cada R₄ es independientemente heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a tres R₇.

[0126] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, cada R₅ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂, CN, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN. En otra realización más, cada R₅ se selecciona independientemente entre cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0134] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R_6 es H o alquilo (C_1-C_3). En otra realización, R_6 es H o arilo (C_6-C_{10}). En otra realización más, R_6 es alquilo (C_1-C_3) o arilo (C_6-C_{10}). En otra realización, R_6 es H, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En otra realización, R_6 es H, metilo o etilo. En otra realización más, R_6 es H o metilo. En otra realización, R_6 es H.

[0135] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R_6 es H o alquilo (C_1-C_3). En otra realización, R_6 es H o arilo (C_6-C_{10}). En otra realización más, R_6 es alquilo (C_1-C_3) o arilo (C_6-C_{10}). En otra realización, R_6 es H, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En otra realización, R_6 es H, metilo o etilo. En otra realización más, R_6 es H o metilo. En otra realización, R_6 es H.

[0136] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}$ -arilo (C_6-C_{10}), adamantilo, $-O(CH_2)_{0-3}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_7) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{11} , y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6). En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}$ -arilo (C_6-C_{10}), $-O(CH_2)_{0-3}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_7) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{11} , y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente cada uno entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6).

[0137] En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}$ -arilo (C_6-C_{10}), $-O(CH_2)_{0-3}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_7) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{11} , y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente cada uno entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6).

[0138] En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}$ -arilo (C_6-C_{10}), $-O(CH_2)_{0-3}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6).

[0139] En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-NH_2$, CN , arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_7), y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-NH_2$ y CN .

[0140] En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-NH_2$ y CN . En otra realización más, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6). En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-NH_2$ y CN . En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_7), y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0141] En otra realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-NH_2$, CN , arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_7), y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En otra realización más, cada R_7 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, CN y arilo (C_6-C_{10}).

[0142] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo (C_6-C_{10}) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} . En otra realización, dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} . En otra realización, dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} . En otra realización, dos R_7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} .

[0143] En otra realización, dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C_6-C_{10}) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} , o dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_5-C_7) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} .

[0144] En otra realización, dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_5-C_7) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} . En otra realización, dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} . En otra realización, dos R_7 , cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R_{10} .

[0145] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R_8 es H o alquilo (C_1-C_3). En otra realización, R_8 es H, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo. En otra realización, R_8 es H, metilo o etilo. En otra realización más, R_8 es H o metilo. En otra realización, R_8 es H.

[0146] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R_9 es H o alquilo (C_1-C_3). En otra realización, R_9 es H, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo. En otra realización, R_9 es H, metilo o etilo. En otra realización más, R_9 es H o metilo. En otra realización, R_9 es H.

[0147] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, cada R_{10} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6) y halógeno. En otra realización, cada R_{10} se selecciona independientemente entre $-OH$, $-NH_2$ y CN . En otra realización más, cada R_{10} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6) y halógeno. En otra realización, cada R_{10} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y halógeno. En otra realización más, cada R_{10} se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_6) y halógeno.

[0148] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, dos R_{10} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un $=O$.

[0149] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, cada R_{11} se selecciona independientemente entre CN , alcoxi (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-NH_2$ y CN . En otra realización, cada R_{11} se selecciona independientemente entre CN , alcoxi (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), halógeno, $-OH$, $-NH_2$ y CN . En otra realización más, cada R_{11} se selecciona independientemente entre CN , alcoxi (C_1-C_6) y arilo (C_6-C_{10}), en donde el arilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno

independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN.

[0150] En otra realización, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, alcoxi (C₁-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN. En otra realización, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN y alcoxi (C₁-C₆). En otra realización más, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre arilo (C₆-C₁₀) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN.

[0151] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₂ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En otra realización, R₁₂ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), fenilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. En otra realización, R₁₂ es alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), fenilo o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0152] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₃ es halógeno, -OH o -NH₂. En otra realización, R₁₃ es H, halógeno o -NH₂. En otra realización, R₁₃ es H, F, Cl o -NH₂. En otra realización, R₁₃ es H, F, Cl, -OH o -NH₂. En otra realización, R₁₃ es H, F o -NH₂. En otra realización, R₁₃ es F o -NH₂.

[0153] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₄ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización, R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), F, Cl, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización, R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización, R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), F, Cl, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización, R₁₄ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización más, R₁₄ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), F, Cl, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización, R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización más, R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), F, Cl, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN.

[0154] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₅ es halógeno, -OH o -NH₂. En otra realización, R₁₅ es F, Cl o -NH₂. En otra realización, R₁₅ es F, Cl, -OH o -NH₂. En otra realización, R₁₅ es F o -NH₂.

[0155] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₆ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otras realizaciones, R₁₆ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización, R₁₆ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), F, Cl, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización, R₁₆ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN. En otra realización más, R₁₆ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), F, Cl, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN.

[0156] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, p es 0 o 1. En otra realización, p es 1 o 2. En otra realización más, p es 0 o 2. En otra realización, p es 0. En otra realización más, p es 1. En otra realización, p es 2.

[0157] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, n es 0 o 1. En otra realización, n es 1 o 2. En otra realización más, n es 0 o 2. En otra realización, n es 0. En otra realización más, n es 1. En otra realización, n es 2.

[0158] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, n + n₁ ≤ 3.

[0159] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, n₁ es 1. En otra realización, n₁ es 2.

[0160] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, n es 0 y n₁ es 1. En otra realización, n es 1 y n₁ es 2. En otra realización, n es 2 y n₁ es 1. En otra realización, n es 1 y n₁ es 1.

[0161] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, q es 0, 1, 2 o 3. En otra realización, q es 1, 2, 3 o 4. En otra realización más, q es 0, 1 o 2. En otra realización, q es 1, 2 o 3. En otra realización más, q es 2, 3 o 4. En otra realización, q es 0 o 1. En otra realización más, q es 1 o 2. En otra realización, q es 2 o 3. En otra realización más, q es 3 o 4. En otra realización, q es 0. En otra realización más, q es 1. En otra realización, q es 2. En otra realización más, q es 3. En otra realización, q es 4.

[0162] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH y n es 1. En otra realización, X_1 es CH, n es 1 y q es 0.

[0163] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, X_2 es N y n es 1. En otra realización, X_1 es CH, X_2 es N, n es 1 y q es 0.

[0164] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, X_3 es N y n es 1. En otra realización, X_1 es CH, X_3 es N, n es 1 y q es 0.

[0165] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, X_2 es N y n es 1. En otra realización, X_1 es CH, X_2 es N, n es 1 y q es 0, 1 o 2.

[0166] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, X_3 es N y n es 1. En otra realización, X_1 es CH, X_3 es N, n es 1 y q es 0, 1 o 2.

[0167] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, y q es 0 o 1. En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, y R_1 es alquilo (C_1-C_6). En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0168] En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0169] En otra realización, X_1 es CH, X_2 es N, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0170] En otra realización, X_1 es CH, X_3 es N, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0171] En otra realización, X_1 es CH, X_2 es CR_{13} , n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0172] En otra realización, X_1 es CH, X_3 es CR_{14} , n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0173] En otra realización, X_1 es CH, X_2 es CR_{15} , n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0174] En otra realización, X_1 es CH, X_3 es CR_{16} , n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0175] En otra realización, X_1 es CH, X_2 es CR_{13} , X_3 es CR_{16} , n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0176] En otra realización, X_1 es CH, X_2 es CR_{14} , X_3 es CR_{15} , n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

[0177] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0178] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados

entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0179] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0180] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0181] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización más, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0182] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización más, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅.

[0183] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), y R₂ es arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅. En otra realización más, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), y R₂ es arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

[0184] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), y R₂ es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización más, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), y R₂ es cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₅. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), y R₂ es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅.

[0185] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄.

[0186] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈), y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0187] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0188] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH,

arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0189] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OH$, arilo (C_6 - C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O , N y S , cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O , N y S , en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0190] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, arilo (C_6 - C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0191] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0192] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0193] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre arilo (C_6 - C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0194] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_8) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OH$, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O , N y S , cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O , N y S , en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0195] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OH$, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0196] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0197] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y

S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0198] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_8) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0199] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0200] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0201] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0202] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0203] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₇.

[0204] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0205] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3 - C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

[0206] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R_7 .

[0207] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH , n es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R_7 .

[0208] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R_7 .

[0209] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄, y cada R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R₇.

[0210] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH y n es 2. En otra realización, X_1 es CH, n es 2 y q es 0. En otra realización más, X_1 es CH, n es 2 y q es 0 o 1. En otra realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1 y R_1 es alquilo (C_1-C_6).

5 **[0211]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6) y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6) y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

10 **[0212]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 . En otra realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 .

15 **[0213]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

20 **[0214]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

25 **[0215]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), R_2 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

30 **[0216]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), R_2 es alquilo (C_1-C_6) sustituido con de uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C_3-C_8) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_7 .

35 **[0217]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_5 . En otra realización más, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

40 **[0218]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_5 . En otra realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S opcionalmente sustituido con de uno a tres R_5 . En otra realización más, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es cicloalquilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_5 . En otra realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con de uno a tres R_5 .

45 **[0219]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), y R_2 es arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R_5 . En otra realización más, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), y R_2 es arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

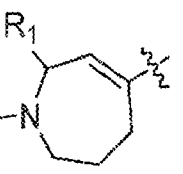
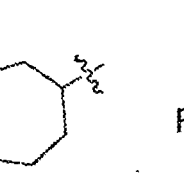
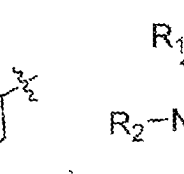
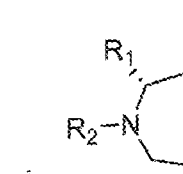
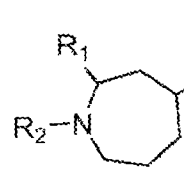
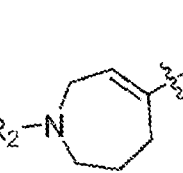
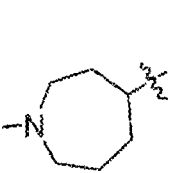
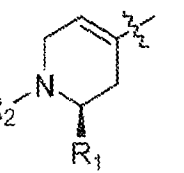
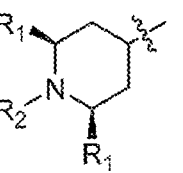
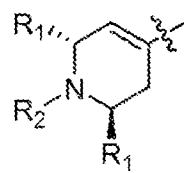
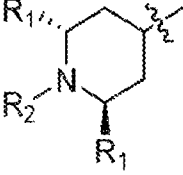
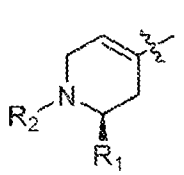
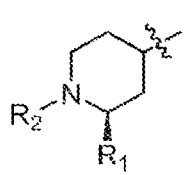
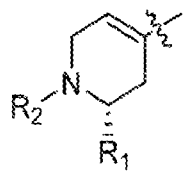
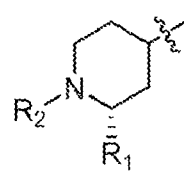
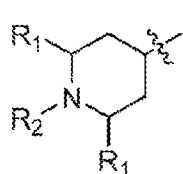
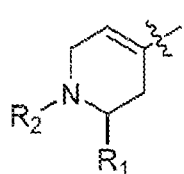
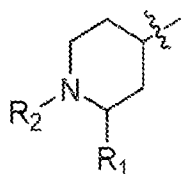
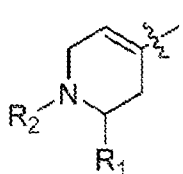
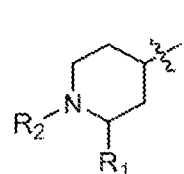
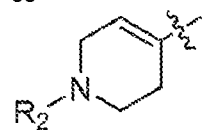
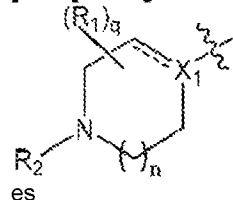
50 **[0220]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), y R_2 es arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_5 . En otra realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S opcionalmente sustituido con de uno a tres R_5 . En otra realización más, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es alquilo (C_1-C_6), y R_2 es cicloalquilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido con de uno a tres R_5 . En otra realización, X_1 es CH,

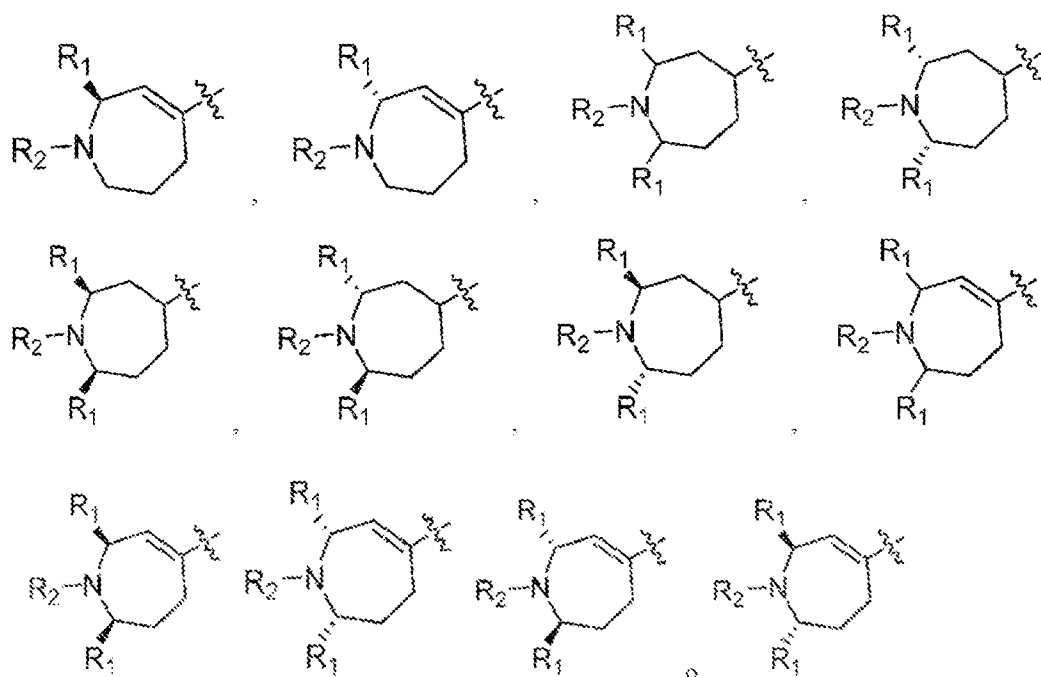
n es 2, q es 0 o 1, R₁ es alquilo (C₁-C₆), y R₂ es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅.

[0221] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, X₂ es N y X₃ es R₁₄, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄.

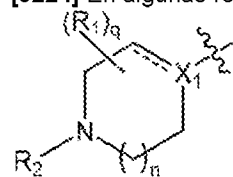
[0222] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es CH, X₂ es N y X₃ es R₁₄, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, X₂ es CR₁₃ y X₃ es N es R₁₄, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, X₂ es CR₁₃ y X₃ es N, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, X₂ es CR₁₅ y X₃ es CR₁₄, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, X₂ es CR₁₅ y X₃ es CR₁₄, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, X₂ es CR₁₃ y X₃ es CR₁₆, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄. En otra realización, X₁ es CH, X₂ es CR₁₃ y X₃ es CR₁₆, n es 1, n₁ es 1, q es 0, y R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄.

[0223] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores,

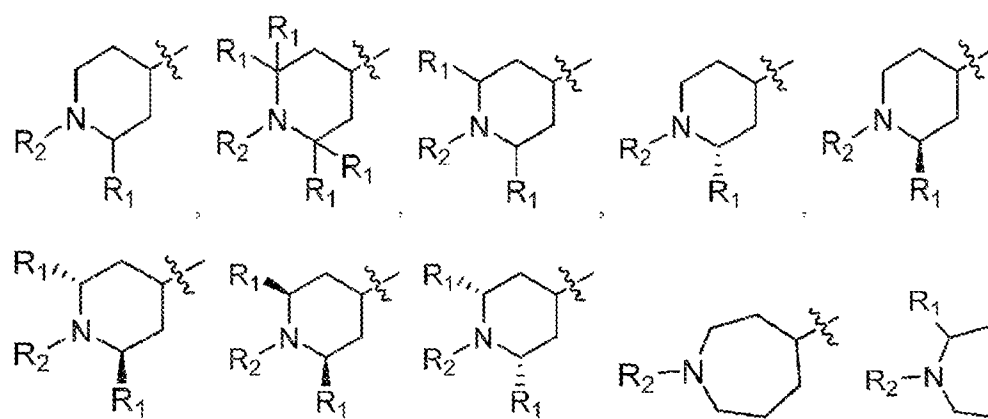
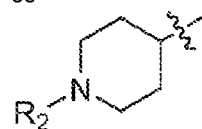


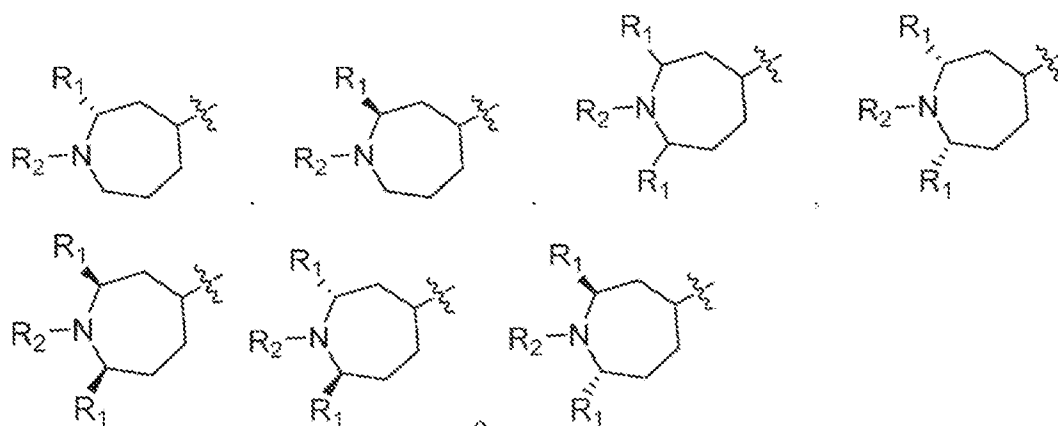


[0224] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores,

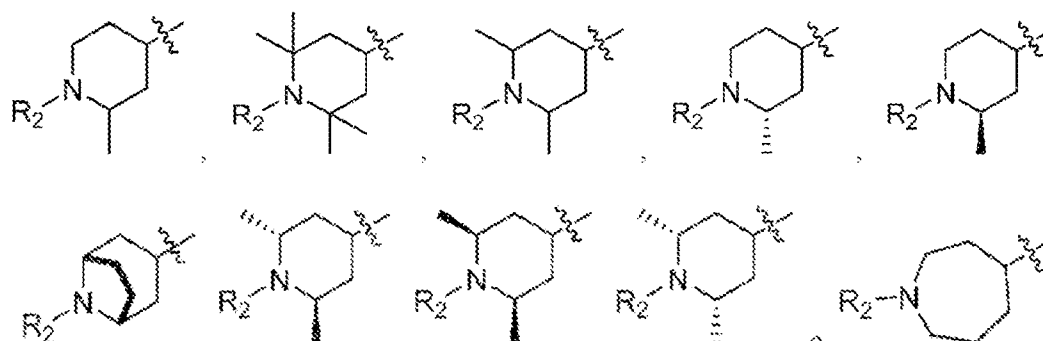
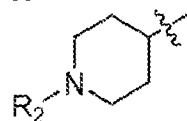
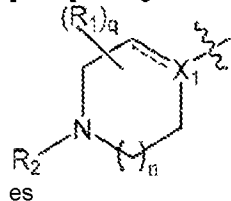


es





[0225] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores,



[0226] En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención son enantiómeros. En algunas realizaciones, los compuestos son el enantiómero (S). En otras realizaciones, los compuestos son el enantiómero (R). En otras realizaciones más, los compuestos de la presente invención pueden ser enantiómeros (+) o (-).

[0227] Debe entenderse que todas las formas isoméricas están incluidas dentro de la presente invención, incluidas sus mezclas. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

[0228] Los compuestos de la invención y las sales, hidratos, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

[0229] Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Cada compuesto divulgado en el presente documento incluye todos los enantiómeros que están conformes con la estructura general del compuesto. Los compuestos pueden estar en forma racémica o enantioméricamente pura, o cualquier otra forma en términos de

estereoquímica. Los resultados de los ensayos pueden reflejar los datos recopilados para la forma racémica, la forma enantioméricamente pura o cualquier otra forma en términos de estereoquímica.

[0230] Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto con actividad óptica apropiado (p. ej., un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

[0231] También es posible que los compuestos de la invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención y las estructuras y nombres químicos. Además, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

[0232] Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluidos los de las sales y solvatos de los compuestos), tales como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluidas las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.) Por ejemplo, los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o están mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados.

[0233] Los centros quirales de los compuestos de la invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones IUPAC 1974. En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma cis-(Z) o trans-(E).

[0234] Se pretende que el uso de los términos «sal», «solvato» y similares se aplique igualmente a la sal y solvato de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los compuestos de la invención.

[0235] Los compuestos de la invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Generalmente se entiende que la referencia a un compuesto de la Fórmula en el presente documento incluye la referencia a las sales de este, a menos que se indique lo contrario.

[0236] Los compuestos y los intermedios se pueden aislar y utilizar como el compuesto *per se*. Se pretende que cualquier fórmula dada en el presente documento también represente formas no marcadas, así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto en que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados con isótopos tal como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F , ^{11}C o marcado puede ser particularmente deseable para los estudios PET o SPECT.

[0237] Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo*, requisitos de administración reducidos, inhibición reducida de CYP450 (competitiva o dependiente del tiempo) o una mejora en el índice terapéutico. Por ejemplo, la sustitución con deuterio puede modular los efectos secundarios no deseados del compuesto no deuterado, tales como la inhibición competitiva de CYP450, la inactivación de CYP450 dependiente del tiempo, etc. Se entiende que el deuterio en este contexto

se considera un sustituyente en los compuestos de la presente invención. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente el deuterio, se puede definir mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, tal compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

[0238] Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o realizando los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante utilizando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado con isótopos.

[0239] Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

[0240] La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores de los niveles de proteína IKZF2. En una realización más, los compuestos de la presente invención reducen los niveles de proteína IKZF2. En una realización más, los compuestos de la presente invención reducen los niveles de proteína IKZF2. En otra realización, los compuestos de la presente invención son degradadores de IKZF2.

[0241] La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En una realización, los compuestos de la presente invención disminuyen los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En una realización más, los compuestos de la presente invención reducen los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otra realización, los compuestos de la presente invención son degradadores de IKZF2.

[0242] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos sobre otras proteínas. Tal como se utiliza en el presente documento, «modulador selectivo», «degradador selectivo» o «compuesto selectivo» se refiere, por ejemplo, a un compuesto de la invención, que modula, disminuye o reduce eficazmente los niveles de una proteína específica o degrada una proteína específica en mayor medida que cualquier otra proteína. Un «modulador selectivo», «degradador selectivo» o «compuesto selectivo» puede identificarse, por ejemplo, comparando la capacidad de un compuesto para modular, disminuir o reducir los niveles de o degradar una proteína específica con su capacidad para modular, disminuir o reducir los niveles de o degradar otras proteínas. En algunas realizaciones, la selectividad se puede identificar midiendo la CA₅₀, CE₅₀, o CI₅₀ de los compuestos.

[0243] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son moduladores selectivos de IKZF2. Tal como se usa en el presente documento, «modulador selectivo de IKZF2», «degradador selectivo de IKZF2» o «compuesto selectivo para IKZF2» se refiere a un compuesto de la invención, por ejemplo, que modula, disminuye o reduce eficazmente los niveles de proteína IKZF2 o degrada la proteína IKZF2 en mayor medida que cualquier otra proteína, particularmente cualquier proteína (factor de transcripción) de la familia de proteínas Ikaros (p. ej., IKZF1, IKZF3, IKZF4 e IKZF5).

[0244] Se puede identificar un «modulador selectivo de IKZF2», «degradador selectivo de IKZF2» o «compuesto selectivo para IKZF2», por ejemplo, comparando la capacidad de un compuesto para modular los niveles de proteína IKZF2 con su capacidad para modular los niveles de otros miembros de la familia de proteínas Ikaros u otras proteínas. Por ejemplo, se puede evaluar una sustancia para determinar su capacidad para modular los niveles de proteína IKZF2, así como IKZF1, IKZF3, IKZF4, IKZF5 y otras proteínas. En algunas realizaciones, la selectividad puede identificarse midiendo la CE₅₀ de los compuestos. En algunas realizaciones, la selectividad se puede identificar midiendo la CA₅₀ de los compuestos. En algunas realizaciones, un degradador selectivo de IKZF2 se identifica comparando la capacidad de un compuesto para degradar IKZF2 con su capacidad para degradar otros miembros de la familia de proteínas Ikaros u otras proteínas.

[0245] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son degradadores de IKZF2 que muestran una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 respecto a otras proteínas (p. ej., IKZF1, IKZF3, IKZF4 e IKZF5). En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 respecto a otras proteínas.

[0246] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 respecto a los demás miembros de la familia de proteínas Ikaros (p. ej., IKZF1, IKZF3, IKZF4 e IKZF5). En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 respecto a los demás miembros de la familia de proteínas Ikaros (p. ej., IKZF1, IKZF3, IKZF4 e IKZF5).

[0247] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF1. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF1.

[0248] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF3. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF3.

[0249] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF4. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF4.

[0250] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF5. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 respecto a IKZF5.

[0251] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a los demás miembros de la familia de proteínas Ikaros (p. ej., IKZF1, IKZF3 e IKZF5). En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a los demás miembros de la familia de proteínas Ikaros (p. ej., IKZF1, IKZF3 e IKZF5).

[0252] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a IKZF1. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a IKZF1.

[0253] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a IKZF3. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a IKZF3.

[0254] En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de al menos 2, 3, 5, 10, 25, 50 o 100 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a IKZF5. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una selectividad de hasta 1000 veces para la degradación de IKZF2 e IKZF4 respecto a IKZF5.

[0255] En algunas realizaciones, la degradación de IKZF2 se mide por la CA₅₀.

[0256] La potencia de puede determinarse mediante el valor de CA₅₀. Un compuesto con un valor de CA₅₀ más bajo, según lo determinado en condiciones de degradación sustancialmente similares, es un degradador más potente en relación con un compuesto con un valor de CA₅₀ más alto. En algunas realizaciones, las condiciones sustancialmente similares comprenden determinar la degradación de los niveles de proteína en células que expresan la proteína específica, o un fragmento de cualquiera de ellas.

[0257] La invención se refiere a compuestos tal como se describen en el presente documento y sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos tal como se describen en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos.

E. Métodos de síntesis de compuestos de Fórmula (I)

[0258] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos, incluida la química convencional. Las rutas sintéticas adecuadas se representan en los Esquemas que se proporcionan a continuación.

[0259] Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se expone en parte mediante los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas que se describen a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, «Protective Groups

in Organic Synthesis», Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que resultan muy evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán concordar con la preparación de los Compuestos de Fórmula (I).

[0260] Los expertos en la técnica reconocerán si existe un centro estereogénico en los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye, no solo compuestos racémicos, sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea obtener un compuesto como un enantiómero o diastereómero individual, este se puede obtener mediante una síntesis estereoespecífica o mediante la resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida se puede llevar a cabo mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, «Stereochemistry of Organic Compounds» de E.L. Eliel, S.H. Wilen y L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

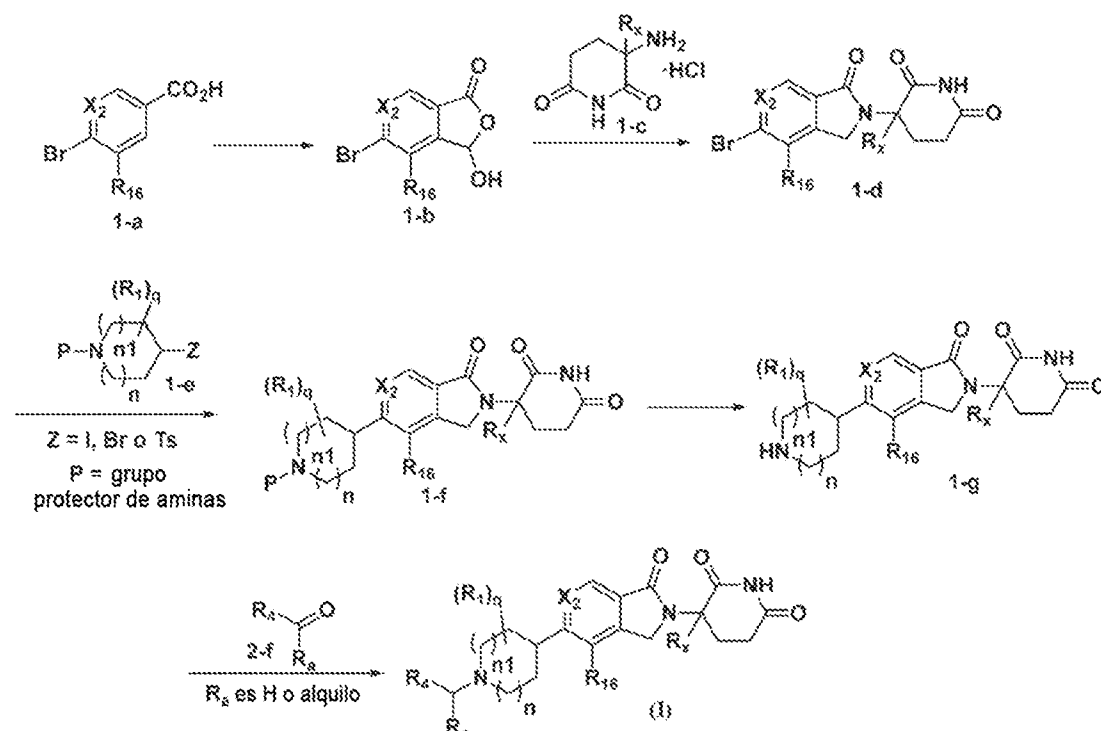
[0261] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar a partir de materiales de partida comercializados o se pueden sintetizar utilizando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

Preparación de los compuestos

[0262] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias formas muy conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los métodos que se describen a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de estos, como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, sin carácter limitante, los métodos que se describen a continuación.

[0263] Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar siguiendo los pasos que se exponen en los Esquemas generales I, II y III que comprenden diferentes secuencias de acoplamiento de los intermedios 1-a, 1-b, 1-c, 1-d, 1-e, 1-f, 1-g, 2-a, 2-b, 2-c, 2-d, 2-e, 2-f, 3-a, 3-b, 3-c y 3-d. Los materiales de partida se comercializan o se pueden preparar mediante los procedimientos publicados en la bibliografía publicada o tal como se ilustra.

Esquema general I

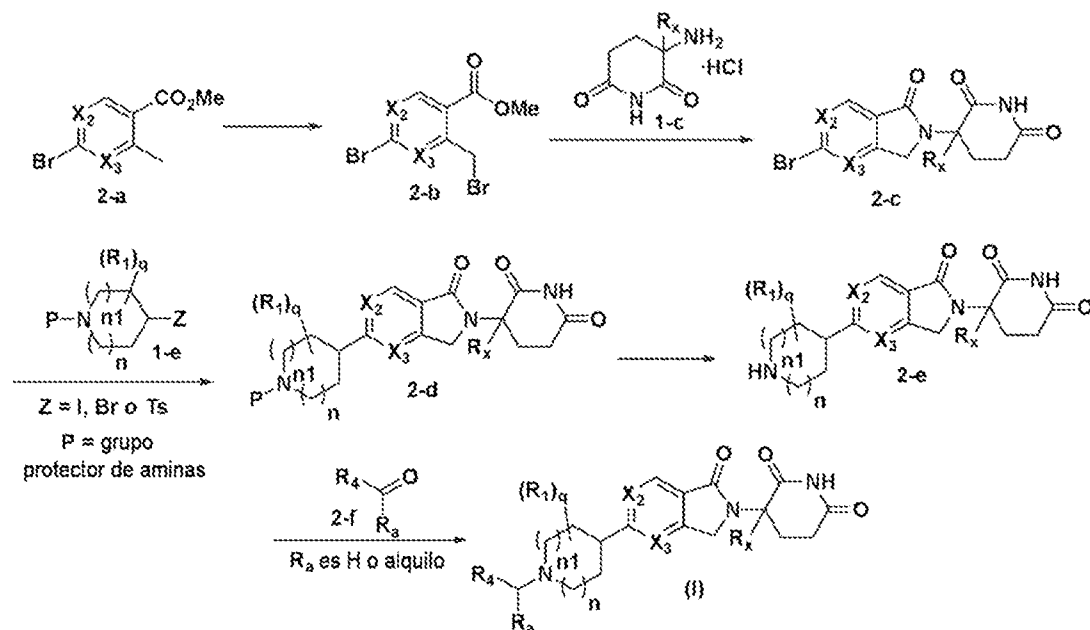


en donde R_1 , R_4 , R_{16} , R_x , X_2 , n , n_1 y q are son como se definen en la Fórmula (I).

[0264] La forma general de preparar los Compuestos de la Fórmula (I) en donde X_1 es CH , X_3 es CR_{16} , R_2 es un alquilo sustituido (opcionalmente sustituido con uno o más R_4), y ----- es un enlace sencillo mediante el uso de los intermedios 1-a, 1-b, 1-c, 1-d, 1-e, 1-f, 1-g y 2-f se describe en el Esquema general I. La alquilación de 1-a con dimetilformamida (DMF) en presencia de una base (p. ej., LiTMP , LDA , $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, etc.), en un disolvente (p. ej., tetrahidrofurano (THF) etc), y opcionalmente a baja temperatura proporciona 1-b. La reacción de 1-b y 1-c en presencia de un agente reductor (p. ej., triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NAB(OAc)}_3\text{H}$), cianoborohidruro de sodio

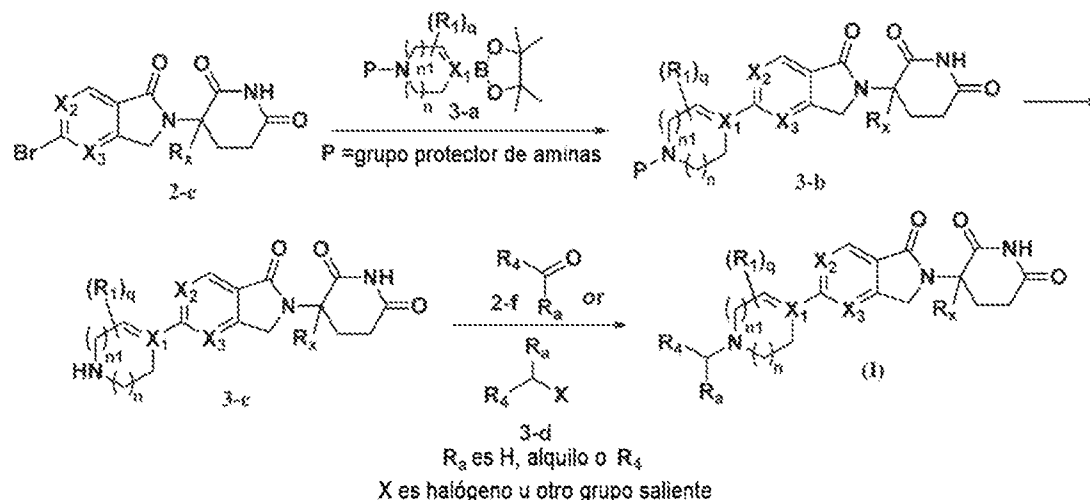
(NaBH_3CN), etc.) y en un disolvente (p. ej., DMF) proporciona **1-d**. El acoplamiento de **1-d** con yoduro, bromuro o tosilato **1-e** utilizando un catalizador (p. ej., $\text{NiBr}_2\cdot(\text{DME})$), ligando (sal de clorhidrato de picolinamida, 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo, diclorhidrato de piridin-2,6-bis(carboximidamida), clorhidrato de 4-metoxipicolinimidamida, etc.), yoduro de potasio (KI) y manganeso o zinc en polvo en un disolvente (p. ej., dimetilacetamida (DMA)) opcionalmente a temperatura elevada proporciona **1-f**. La eliminación del grupo protector de amina (p. ej., *tert*-butiloxicarbonilo (Boc)) en el intermedio **1-f** se puede conseguir utilizando un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente (p. ej., tetrahydrofurano (THF), 1,2-dicloroetano, dioxano o diclorometano (DCM)) opcionalmente a temperatura elevada para proporcionar **1-g**. La aminación reductora de **1 g** con aldehído o cetona **2-f** proporciona los compuestos deseados de la Fórmula (I) donde X_1 es CH, X_3 es CR_{16} , R_2 es un alquilo sustituido, y - - - - - es un enlace sencillo.

Esquema general II



en donde R_1 , R_4 , R_x , X_2 , X_3 , n , n_1 y q son como se definen en la Fórmula (I).

[0265] La forma general de preparar los Compuestos de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH, R_2 es un alquilo sustituido (opcionalmente sustituido con uno o más R_4), y - - - - - es un enlace sencillo mediante el uso de intermediarios **1-c**, **1-e**, **2-a**, **2-b**, **2-c**, **2-d**, **2-e** y **2-f** se describe en el Esquema general II. La bromación de **2-a** utilizando un agente de bromación (p. ej., *N*-bromosuccinimida (NBS) o bromo (Br_2)) y un iniciador radicalario (p. ej., azobisisobutironitrilo (AIBN)) en un disolvente (p. ej., 1,2-dicloroetano (DCE)) y opcionalmente a temperatura elevada produce **2-b**. La ciclación con 3-aminopiperidina-2,6-diona **1-c** o su sal de HCl o $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ usando una base (p. ej., *i*- Pr_2NET) en un disolvente (p. ej., DMF) y opcionalmente a temperatura elevada proporciona **2-c**. El acoplamiento de **2-c** con yoduro, bromuro o tosilato **1-e** usando un catalizador (p. ej., $\text{NiBr}_2\cdot(\text{DME})$), ligando (sal de tipo clorhidrato de picolinamida, 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo, diclorhidrato de piridin-2,6-bis(carboximidamida), clorhidrato de 4-metoxipicolinimidamida, etc.), yoduro de potasio (KI) y manganeso o zinc en polvo en un disolvente (p. ej., dimetilacetamida (DMA)) opcionalmente a temperatura elevada proporciona **2-d**. La eliminación del grupo protector de aminos (p. ej., *tert*-butiloxicarbonilo (Boc)) en el intermedio **2-d** se puede lograr utilizando un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente (p. ej., tetrahydrofurano (THF), 1,2-dicloroetano, dioxano o diclorometano (DCM)) opcionalmente a una temperatura elevada para proporcionar **2-e**. La aminación reductora de **2-e** con aldehído o cetona **2-f** proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es CH, R_2 es un alquilo sustituido (opcionalmente sustituido con uno o más R_4), y - - - - - es un enlace sencillo.

Esquema general III

en donde R_1 , R_4 , R_x , X_1 , X_2 , X_3 , n , n_1 y q son como se definen en la Fórmula (I).

[0266] La forma general de preparar los Compuestos de la Fórmula (I) en donde R_2 es un alquilo sustituido (opcionalmente sustituido con uno o más R_4), ----- es un doble enlace, X_1 es CR_3 , y R_3 está ausente, utilizando los intermedios **2-c**, **2-f**, **3-a**, **3-b**, **3-c** y **3-d** se describe en el Esquema general III. El acoplamiento de **2-c** con éster borónico **3-a** utilizando un catalizador (p. ej., $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$), y una base (p. ej., carbonato de cesio (Cs_2CO_3)), en un disolvente (p. ej., *N,N*-dimetilformamida (DMF)) a temperatura elevada produce **3-b**. La eliminación del grupo protector de aminas (p. ej., *tert*-butiloxycarbonilo (Boc)) en el intermedio **3-b** se puede lograr utilizando un ácido fuerte tal como el ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente (p. ej., tetrahidrofurano (THF), 1,2-dicloroetano, dioxano o diclorometano (DCM)) opcionalmente a una temperatura elevada para proporcionar **3-c**. La aminación reductora de **3-c** con aldehído o cetona **2-f** proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde ----- es un doble enlace, X_1 es CR_3 , R_3 está ausente, R_2 es un alquilo sustituido. Como alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) donde ---- es un enlace doble, X_1 es CR_3 , R_3 está ausente, y R_2 es un alquilo sustituido se pueden obtener por alquilación de **3-c** con un haluro de alquilo **3-d** en presencia de una base (p. ej., NEt_3 , Cs_2CO_3 , etc.) en un disolvente (p. ej., DCM, DMF, etc.) y opcionalmente a temperatura elevada.

[0267] Una mezcla de enantiómeros, diastereómeros e isómeros *cis/trans* resultante del proceso descrito anteriormente se puede separar en sus componentes individuales mediante la técnica de sal quiral, cromatografía que utiliza fase normal, fase inversa o columna quiral, dependiendo de la naturaleza de la separación.

[0268] Cualquier racemato resultante de los compuestos de la presente invención o de los intermedios se puede resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, p. ej., mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido con actividad óptica, y la liberación del compuesto ácido o básico con actividad óptica. En particular, se puede emplear, por lo tanto, un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, p. ej., mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido con actividad óptica, p. ej., ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoyltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención o los intermedios racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, p. ej., cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

[0269] Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros se puede separar en función de las diferencias fisicoquímicas de los componentes en isómeros, diastereómeros y racematos puros o sustancialmente puros, geométricos u ópticos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

[0270] Debe entenderse que en la descripción y las fórmulas mostradas anteriormente, los diversos grupos R_1 , R_4 , R_{16} , R_x , X_1 , X_2 , X_3 , n , n_1 y q y otras variables son como se han definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Además, para fines sintéticos, los compuestos de los Esquemas generales I, II y III son meramente representativos con radicales elegidos para ilustrar la metodología sintética general de los Compuestos de Fórmula (I) tal como se define en el presente documento.

F. Métodos de uso de compuestos de la Fórmula (I)

[0271] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación, la reducción o una

disminución de los niveles de proteína IKZF2. En algunas realizaciones, los niveles de IKZF2 se modulan, reducen o disminuyen mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas realizaciones, los niveles de proteína IKZF2 se modulan, reducen o disminuyen mediante la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una E3·ligasa.

[0272] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la inhibición de la actividad de IKZF2 mediante la degradación de IKZF2. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 está mediada por una E3·ligasa.

[0273] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la inhibición de la actividad de un medicamento para inhibir la actividad de IKZF2 mediante la degradación de IKZF2. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 está mediada por una E3·ligasa.

[0274] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la inhibición de la actividad de IKZF2 e IKZF4 mediante la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 está mediada por una E3·ligasa.

[0275] Otro aspecto de la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociados con la modulación, la reducción o una disminución de los niveles de proteína IKZF4. En algunas realizaciones, los niveles de proteína IKZF4 se modulan, reducen o disminuyen mediante la degradación de la proteína IKZF4. En algunas realizaciones, los niveles de proteína IKZF4 se modulan, reducen o disminuyen mediante la degradación de la proteína IKZF4 mediada por una E3·ligasa.

[0276] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación, la reducción o una disminución de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas realizaciones, los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 se modulan, reducen o disminuyen mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras realizaciones, los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 se modulan, reducen o disminuyen mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediadas por una E3·ligasa.

[0277] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción o disminución de los niveles de la proteína IKZF2, en donde la reducción o disminución de los niveles de la proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

[0278] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 mediante la reducción o disminución de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 en donde la reducción o disminución de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4.

[0279] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.

[0280] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2.

[0281] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

[0282] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación, la reducción o una disminución de los niveles de la proteína IKZF2.

[0283] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación, la reducción o una disminución en los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4.

[0284] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la degradación de IKZF2. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 está mediada por una E3-ligasa.

[0285] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la modulación de los niveles de proteína IKZF2 mediante la degradación de IKZF2. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 está mediada por una E3-ligasa.

[0286] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesita, mediante la modulación de los niveles de la proteína IKZF2 mediante la degradación de IKZF2. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 está mediada por una E3-ligasa.

[0287] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la reducción de la proliferación de una célula mediante los niveles de proteína IKZF 2. En algunas realizaciones, los niveles de la proteína IKZF2 se reducen a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas realizaciones, los niveles de la proteína IKZF2 se reducen a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una E3-ligasa.

[0288] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 está mediada por una E3-ligasa.

[0289] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la modulación de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediante la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 está mediada por una E3-ligasa.

[0290] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4 en un paciente que lo necesita, mediante la modulación de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediante la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas realizaciones, la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 está mediada por una E3-ligasa.

[0291] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la reducción de la proliferación de una célula mediante la reducción de los niveles de proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas realizaciones, los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 se reducen mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras realizaciones, los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 se reducen mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediadas por una E3-ligasa.

[0292] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

[0293] Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

[0294] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la reducción de los niveles de la proteína IKZF2.

[0295] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la reducción de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4.

[0296] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

[0297] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la reducción de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

[0298] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de la proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de la proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

[0299] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de las proteínas IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

[0300] Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre liposarcoma, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer suprarrenal cortical, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cuello uterino, orofaríngeo, de pene, anal, de tiroides o vaginal asociado al virus del papiloma humano o carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, cáncer rectal, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de linfocitos B grandes. El cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, sarcomas de tejidos blandos, rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres rabdoideos, cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente, un cáncer inmunógeno y sarcoma de Ewing. En una realización, la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2

es una enfermedad o trastorno que se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con estabilidad de microsátélites (mssCRC), timoma, tumor carcinoide y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra realización, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con estabilidad de microsátélites (mssCRC), timoma, tumor carcinoide, leucemia mielógena aguda y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra realización, la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 es una enfermedad o trastorno que se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC) y cáncer colorrectal con estabilidad de microsátélites (mssCRC).

[0301] Los compuestos divulgados de la invención se pueden administrar en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir su desarrollo en los sujetos.

G. Administración, composiciones farmacéuticas y administración de los compuestos de la invención

[0302] La administración de los compuestos divulgados se puede conseguir a través de cualquier modo de administración de agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, por ejemplo, modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

[0303] Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones divulgadas pueden estar en una forma farmacéutica sólida, semisólida o líquida tal como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, pastillas, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosis unitarias y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, también se pueden administrar en forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, y todo ello utilizando formas muy conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

[0304] Son composiciones farmacéuticas ilustrativas los comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, p. ej., agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de estos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de estos, ácidos grasos omega-3 o derivados de estos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos, también; c) un aglutinante, p. ej., silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, ceras, y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un disgregante, p. ej., almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) agente absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un agente emulsionante o dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproilo 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, PEG400, PEG200.

[0305] Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, se pueden preparar, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto divulgado se disuelve en o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden utilizar proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas de suero para solubilizar los compuestos divulgados.

[0306] Los compuestos divulgados también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; utilizando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como portador.

[0307] Los compuestos divulgados también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

[0308] En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, tal como se describe en la Pat. de EE. UU. N.º 5 262 564.

[0309] Los compuestos divulgados también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol,

polihidroxietilspanamidafeol, o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos divulgados se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. En una realización, los compuestos divulgados no están unidos covalentemente a un polímero, p. ej., un polímero de ácido policarboxílico o un poliácido.

[0310] La administración parenteral inyectable se utiliza generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

[0311] Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

[0312] Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 99 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 90 %, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 20 % del compuesto divulgado en peso o volumen.

[0313] En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una realización, el kit comprende medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blister, como se utiliza habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

[0314] El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a intervalos posológicos diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento terapéutico, el kit de la invención comprende habitualmente instrucciones para su administración.

[0315] La pauta posológica que utiliza el compuesto divulgado se selecciona de acuerdo con diversos factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto divulgado particular empleado. Un médico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección.

[0316] Las cantidades de administración eficaces de los compuestos divulgados, cuando se utilizan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto divulgado según sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para su uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto divulgado o, en un intervalo de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una realización, las composiciones están en forma de un comprimido que se puede ranurar.

H. Terapia combinada

[0317] Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces en una terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas) o modalidades, p. ej., terapias no farmacológicas. Por ejemplo, se pueden producir efectos sinérgicos con otros agentes contra el cáncer. Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosis de los compuestos administrados conjuntamente variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se esté tratando, etc.

[0318] Los compuestos se pueden administrar simultáneamente (como un solo preparado o un preparado por separado), secuencialmente, por separado, o durante un período de tiempo respecto a la otra modalidad de tratamiento o terapia farmacológica. En general, una terapia combinada contempla la administración de dos o más fármacos durante un solo ciclo o curso de terapia. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente combinado con un compuesto de la presente invención.

[0319] En un aspecto, un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, de la presente invención se puede combinar con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes anticancerosos, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de estos.

[0320] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, de la presente invención se administran combinados con uno o más agentes secundarios seleccionados entre un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de LAG-3, una citocina, un antagonista de A2A, un agonista de G1TR, un inhibidor de TIM-3, un agonista de STING y un agonista TLR7, para tratar una enfermedad, p. ej., un cáncer.

[0321] En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, de la presente invención se utilizan combinados con uno o más anticuerpos anti-HER2 diferentes, p. ej., trastuzumab, pertuzumab, margetuximab o HT-19 que se han descrito anteriormente, o con otros conjugados anti-HER2, p. ej., ado-trastuzumab emtansina (que también se conoce como Kadcyla® o T-DM1).

[0322] En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, de la presente invención se utilizan combinados con uno o más inhibidores de la tirosina cinasa, que incluyen, sin carácter limitante, inhibidores de EGFR, inhibidores de Her3, inhibidores de IGFR e inhibidores de Met, para tratar una enfermedad, p. ej., un cáncer.

[0323] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención se utilizan combinados con uno o más inhibidores de la vía de señalización de la proliferación, que incluyen, sin carácter limitante, inhibidores de MEK, inhibidores de BRAF, inhibidores de PI3K/Akt, inhibidores de SHP2, y también inhibidores de mTOR e inhibidores de CDK, para tratar una enfermedad, p. ej., un cáncer.

[0324] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, de la presente invención se utilizan combinados con uno o más agentes proapoptóticos, que incluyen, sin carácter limitante, inhibidores de IAP, inhibidores de BCL2, inhibidores de MCL1, agentes TRAIL, inhibidores de CHK, para tratar una enfermedad, p. ej., un cáncer.

[0325] En una realización adicional, los compuestos de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos, de la presente invención se utilizan combinados con uno o más inmunomoduladores (p. ej., uno o más de entre un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario), para tratar una enfermedad, p. ej., un cáncer.

EJEMPLOS

[0326] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se debe entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que mediante ellos no se pretende limitar el alcance de la divulgación.

[0327] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. En todos los métodos, se entiende que se pueden emplear grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts (1999) Protective Groups in Organic Synthesis, 3.^a edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que resultan muy evidentes para los expertos en la técnica.

Métodos analíticos, materiales e instrumentación

[0328] A menos que se indique de otro modo, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones se obtuvieron en un espectrómetro Avance de Bruker o un espectrómetro Oxford de 400 MHz de Varian, a menos que se indique de otro modo. Los espectros se proporcionan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J , se indican en Hercios. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los desplazamientos químicos se indican en ppm respecto al sulfóxido de dimetilo (δ 2,50), metanol (δ 3,31), cloroformo (δ 7,26) u otro disolvente según se indica en los datos de los espectros de RMN. Se disuelve una pequeña cantidad de la muestra seca (2-5 mg) en un disolvente deuterado adecuado (1 mL). Los nombres químicos se generaron usando ChemBioDraw Ultra v12 de Cambridge Soft.

[0329] Los espectros de masas (ESI-MS) se registraron utilizando un sistema de Waters (Acquity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ) o Agilent-1260 Infinity (Cuadrupolo 6120); todas las masas se indican como la m/z de los iones precursores protonados a menos que se registre de otro modo. La muestra se disolvió en un disolvente adecuado, tal como MeCN, DMSO o MeOH, y se inyectó directamente en la columna mediante un manipulador de muestras automatizado. El análisis se realiza en el sistema UPLC Acquity de Waters (Columna: Acquity UPLC BEH C18 de Waters 1,7 μ m, 2,1 x 30 mm; Caudal: 1 mL/min; 55 °C (temperatura de la columna); Disolvente A: ácido fórmico al 0,05 % en agua, Disolvente B: ácido fórmico al 0,04 % en MeOH; gradiente del 95 %

de Disolvente A de 0 a 0,10 min; de un 95 % de Disolvente A a un 20 % de Disolvente A de 0,10 a 0,50 min; de un 20 % de Disolvente A a un 5 % de Disolvente A de 0,50 a 0,60 min; mantenimiento en un 5 % de Disolvente A de 0,6 min a 0,8 min; de un 5 % de Disolvente A a un 95 % de Disolvente A de 0,80 a 0,90 min; y mantenimiento de un 95 % de Disolvente A de 0,90 a 1,15 min.

5 *Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en otras partes del presente documento son:*

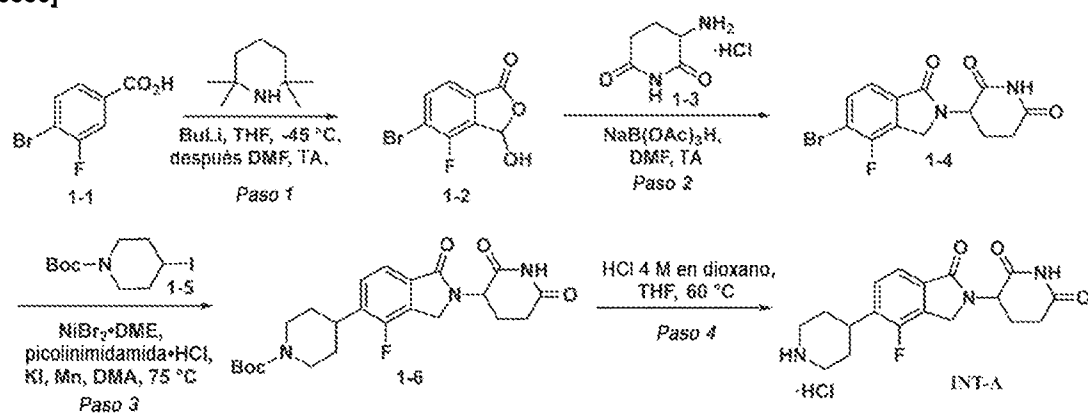
	CA ₅₀	concentración con la que se observa la mitad de la actividad máxima
	AcOH	Ácido acético
10	AIBN	azobisisobutironitrilo
	ac.	Acuoso
	BuLi	n-butillitio
15	a	ancho
	d	doblete
20	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
	ddc	doblete de doblete de cuádrupletes
25	ddt	doblete de doblete de tripletes
	dc	doblete de cuádrupletes
30	dt	doblete de tripletes
	dtd	doblete de triplete de dobletes
	CDI	carbonyldiimidazol
35	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	DCE	1,2-dicloroetano
40	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
45	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-Dimetoxietano
50	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMP	peryodinano de Dess-Martin o 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
55	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	CE ₅₀	concentración a la que se observa la mitad de la eficacia máxima
	EtOH	etanol
60	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
65	HCl	cloruro de hidrógeno
	hept.	

	heptuplete
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
h	hora
5	HRMS
	espectrometría de masas de alta resolución
g	gramo
10	Cl ₅₀
	concentración inhibitoria máxima media
	K ₂ CO ₃
	carbonato de potasio
15	KI
	yoduro de potasio
	K ₃ PO ₄
	fosfato de tripotasio
	LCMS
20	
m	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	multiplete
	MeCN
	acetonitrilo
25	MeOH
	metanol
	mg
	miligramo
	MHz
30	
min	megahercios
	minutos
	mL
	mililitros
35	mmol
	milimol
	M
	molar
	MS
40	
MsCl	espectrometría de masas
	cloruro de metanosulfonilo
	NAB(OAC) ₃ H
	triacetoxiborohidruro de sodio
45	NaHCO ₃
	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄
	sulfato de sodio
	NBS
50	
NiBr ₂ ·DME	<i>N</i> -bromosuccinimida
	complejo de bromuro de níquel (II)-éter dimetílico de etilenglicol
	NMI
	<i>n</i> -metilimidazol
55	NMP
	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
	RMN
	Resonancia magnética nuclear
	PdCl ₂ (dppf)·DCM
60	
Pd/C	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
	paladio sobre carbono
	c
	cuadruplete
65	cd
	cuadruplete de dobletes
	quint

	quintuplete
quintd	quintuplete de dobletes
TA	temperatura ambiente
5 t_R	tiempo de retención
s	singulete
10 sat.	saturado
t	triplete
TEA o Et ₃ N	triethylamina
15 td	triplete de dobletes
tdd	triplete de doblete de dobletes
20 THF	tetrahidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Ts	tosilo
25 tt	triplete de tripletes
ttd	triplete de triplete de dobletes
30 TLC	cromatografía de capa fina
UPLC	cromatografía de líquidos de ultrarrendimiento
XPhos Pd G2	cloro(2-diciclohexildosdino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]palado (II)
35 v/v/v	volumen/volumen/volumen (relación volumétrica)
μ O	microondas

Ejemplo 1: Sal de 3-(4-fluoro-1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y HCl (INT-A)

[0330]



Paso 1. 5-bromo-4-fluoro-3-hidroxiisobenzofuran-1(3H)-ona (1-2):

[0331] A una solución agitada de TMP (57,0 mL, 57,0 mmol) en THF (40 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió BuLi (2,7 M en heptano, 20,3 mL, 54,7 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente -45 °C (utilizando un baño de nieve carbónica/MeCN) y se añadió ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (4,99 g, 22,8 mmol), disuelto en THF (15 mL), gota

a gota y se siguió agitando a -45 °C durante 5 h. A continuación, se añadió DMF (2,65 mL, 34,2 mmol) gota a gota y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con HCl ac. 3 M (40 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar **1-2** (2,91 g, 11,40 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. MS [M+H]⁺ = 247,0. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 7,90 (dd, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,92 (s a, 1H).

Paso 2. 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1-4):

[0332] A una solución agitada de **1-2** (2,90 g, 11,7 mmol) en DMF (20 mL), se añadió la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona y HCl (**1-3**, 2,90 g, 17,6 mmol) y NaB(OAc)₃H (6,22 g, 29,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días a ta. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 mL) y se enfrió hasta 0 °C con un baño de agua/hielo, lo que dio como resultado la formación de un precipitado. La mezcla resultante se filtró y el sólido de color azul oscuro se lavó con Et₂O (x3). El sólido obtenido se secó en un horno al vacío para proporcionar **1-4** (1,89 g, 5,31 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido de color gris. MS [M+H]⁺ = 341,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H).

Paso 3. 4-(2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1-6):

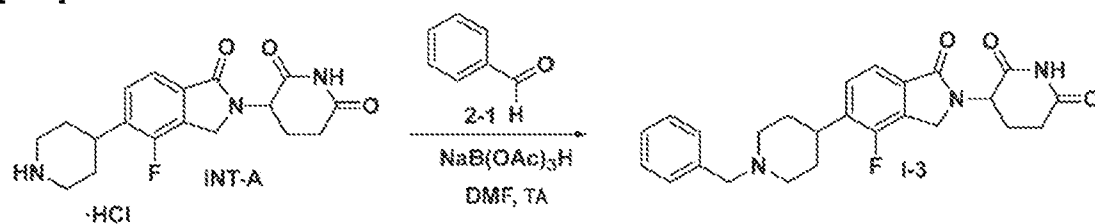
[0333] A una suspensión agitada de NiBr₂·(DME) (13,57 mg, 0,044 mmol), sal de picolinamida y HCl (6,93 mg, 0,044 mmol), KI (438 mg, 2,64 mmol) y manganeso en polvo (241 mg, 4,40 mmol) en DMA (1 mL) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron **1-4** (300 mg, 0,879 mmol) y 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**1-5**, 410 mg, 1,319 mmol), disuelto en DMA (2 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a continuación a 75 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con una cantidad mínima de MeCN. El filtrado obtenido se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 50 % de EtOAc:EtOH (v/v = 3:1) en DCM para proporcionar **1-6** (117 mg, 0,191 mmol, 22 % de rendimiento) como un polvo blanco. MS [M-*t*Bu+H]⁺ = 390,3.

Paso 4. Sal de 3-(4-fluoro-1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y HCl (INT-A)

[0334] A una solución agitada de **1-6** (117 mg, 0,192 mmol) en THF (3 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,5 mL, 6,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 60 °C. Se observó la formación de precipitado de color blanco. Después, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (6 mL) y se filtró. El precipitado se lavó con Et₂O (x4) y a continuación se secó a alto vacío para proporcionar **INT-A** (64 mg, 0,16 mmol, 85 % de rendimiento) que se obtuvo como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 346,1. ¹H RMN (400 MHz, Óxido de deuterio) δ 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 13,3, 5,3 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,38 (tt, *J* = 12,2, 3,8 Hz, 1H), 3,20 (td, *J* = 13,0, 3,2 Hz, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,56 (qd, *J* = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 2H).

Ejemplo 2: 3-(5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-3)

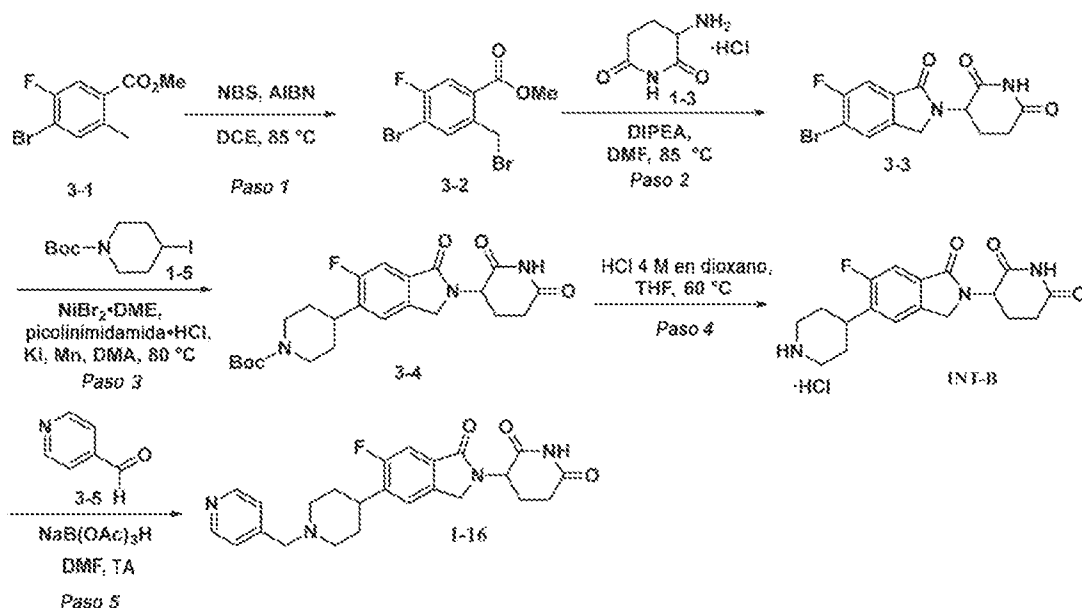
[0335]



[0336] A una solución agitada de **INT-A** (60,0 mg, 0,157 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron NaB(OAc)₃H (66,6 mg, 0,314 mmol) y benzaldehído (**2-1**, 0,032 mL, 0,31 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 100 % de EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM para proporcionar **I-3** (25,5 mg, 0,058 mmol, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 436,3. ¹H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-*d*₂) δ 8,27 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,06 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,33 (qd, *J* = 12,9, 5,7 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 4H).

Ejemplo 3: 3-(6-Fluoro-1-oxo-5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-16).

[0337]



Paso 1. 4-Bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (3-2):

5 [0338] A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato (**3-1**, 2700 mg, 10,93 mmol) en DCE (25 mL) en una atmósfera de nitrógeno se añadió NBS (2140 mg, 12,02 mmol) seguido de AIBN (90 mg, 0,55 mmol), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 85 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se desactivó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y luego se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc de un 0 a un 50 % en heptano para proporcionar **3-2** (3,37 g, 9,30 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Paso 2. 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (3-3):

15 [0339] A una solución de **3-2** (3,37 g, 9,30 mmol) en DMF (20 mL) se añadió la sal de 3-aminopiperidin-2,6-diona y HCl (**1-3**, 2,30 g, 14,0 mmol), seguida de DIPEA (8,10 mL, 46,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 días. Se eliminó el exceso de DIPEA concentrando la mezcla hasta un volumen constante a 100 mbar, 40 °C. La mezcla de reacción se vertió entonces en un matraz cónico que contenía H₂O (80 mL). El precipitado que se formó se filtró y se lavó con H₂O (x2) y Et₂O (x2). El sólido obtenido se secó en la estufa de vacío durante 5 horas para proporcionar **3-3** (2,22 g, 6,51 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris oscuro. MS [M+H]⁺ = 341,1 y 343,1 (isótopos de Br). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 1H).

Paso 3. 4-(2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3-4):

25 [0340] A una suspensión agitada de NiBr₂·(DME) (18 mg, 0,059 mmol), sal de picolinamida y HCl (9,2 mg, 0,059 mmol), KI (584 mg, 3,52 mmol) y manganeso en polvo (322 mg, 5,86 mmol) en DMA (1 mL) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron **3-3** (400 mg, 1,17 mmol) y 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**1-5**, 547 mg, 1,76 mmol), disuelto en DMA (4 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 80 °C durante 7,5 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se filtró y se lavó con una cantidad mínima de MeCN. El filtrado obtenido se concentró hasta un volumen constante. La solución de color marrón oscuro obtenida se diluyó con H₂O (40 mL), lo que provocó la formación de un precipitado marrón. El sólido se filtró, se lavó con H₂O (x2) y luego heptano (x3) para proporcionar el crudo **3-4** (390 mg) como un sólido marrón. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS [M-H]⁻ = 444,5.

Paso 4. Sal de 3-(6-fluoro-1-oxo-5-(piperidin-4-il)isindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y HCl (INT-B)

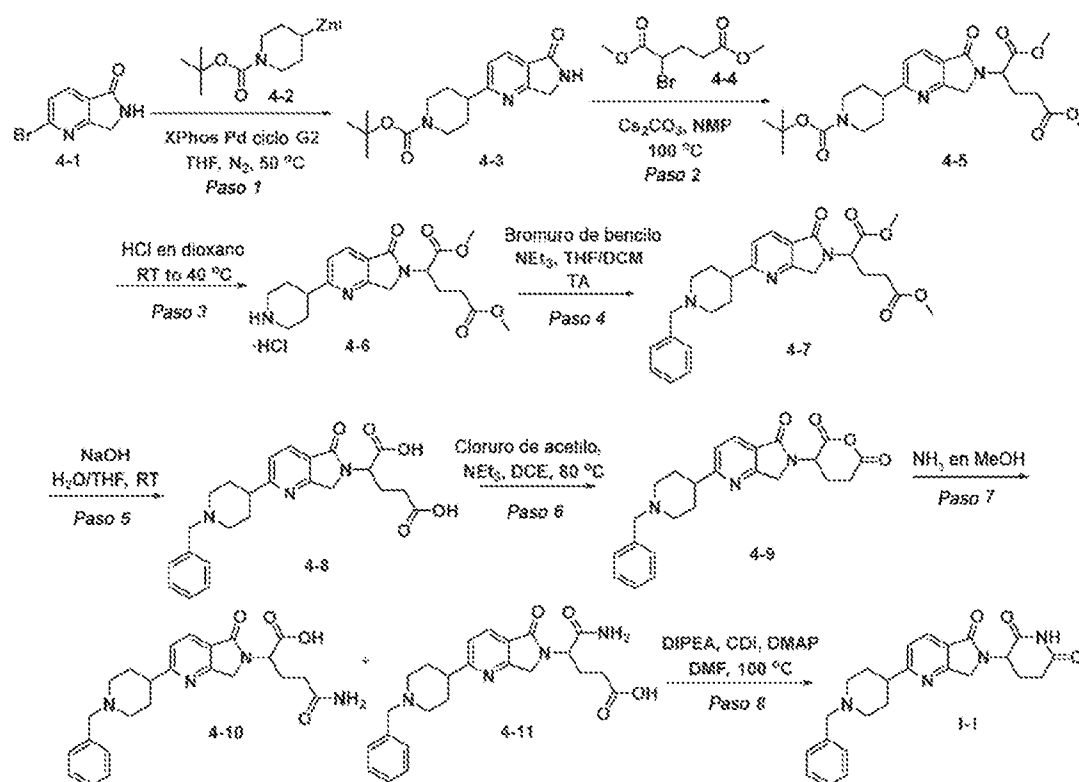
40 [0341] A una solución de **3-4** crudo (390 mg) en THF (4 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 60 °C. Se observó la formación de precipitado de color blanco. Después, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (4 mL) y se filtró. El precipitado se lavó con Et₂O (x4) y a continuación se secó a alto vacío para proporcionar INT-B (301 mg, 0,631 mmol, 54 % de rendimiento en dos pasos) que se obtuvo como un sólido gris. El producto obtenido se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS [M+H]⁺ = 346,2.

Paso 5. 3-(6-Fluoro-1-oxo-5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-16)

[0342] A una solución de INT-B (100 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 mL) se añadió NAB(OAc)₃H (89 mg, 0,42 mmol) y 4-piridincarboxaldehído (3-5, 0,030 mL, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 0 a 100 % de EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v = 75:25:1) en DCM para proporcionar I-16 (35,7 mg, 0,082 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS [M+H]⁺ = 437,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 5,11 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 4H), 2,59 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 4H).

Ejemplo 4: 3-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)piperidin-2,6-diona (I-1)

[0343]

**Paso 1. 4-(5-Oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4-3):**

[0344] Una suspensión de 2-bromo-6,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (4-1, 0,100 g, 0,469 mmol) y XPhos PD ciclo G2 (0,055 g, 0,070 mmol) en THF (2,3 mL) se colocó en una atmósfera de nitrógeno evacuando y rellenando el matraz con nitrógeno tres veces. Se añadió yoduro de 1-(*tert*-butoxicarbonato)piperidin-4-il)zinc(II) 0,5 M (4-2) en THF (2,8 mL, 1,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (x4). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron a sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 0-100 % de acetato de etilo en heptano, después un 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar 4-3 (85,2 mg, 0,268 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS [M-*t*Bu+H]⁺ = 262,2.

Paso 2. 2-(2-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanedioato de dimetilo (4-5)

[0345] A una solución de 2-bromopentanedioato de dimetilo (4-4, 0,128 g, 0,537 mmol) en NMP (2,7 mL) se añadió 4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4-3, 0,0852 g, 0,268 mmol) y Cs₂CO₃ (0,175 g, 0,537 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con cloruro de amonio ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo

(x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada y agua 1:1 (x3), se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron en Celite®. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 0-100 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar **4-5** (52 mg, 0,11 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS [M+H]⁺ = 476,4. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,02 - 2,77 (m, 4H), 2,59 - 2,32 (m, 4H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,79 (qd, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

Paso 3. Clorhidrato de 2-(5-oxo-2-(piperidin-4-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanodioato de dimetilo (4-6)

[0346] A una solución de 2-(2-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanodioato en dimetilo (**4-5**, 0,052 g, 0,11 mmol) en dioxano (1 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,10 mL, 3,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se agitó a 40 °C durante 2 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar el producto **4-6** como un sólido amarillo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS [M+H]⁺ = 376,4.

Paso 4. 2-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-SH-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanodioato de dimetilo (4-7)

[0347] A una solución de 2-(5-oxo-2-(piperidin-4-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanodioato de dimetilo (**4-6**, 40,9 mg, 0,109 mmol) en THF (1 mL) y DCM (1 mL) se añadió Et₃N (0,076 mL, 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió bromuro de bencilo (0,016 mL, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron a sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con un 0-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto **4-7** (36,3 mg, 0,078 mmol, 71,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se llevó al siguiente paso sin purificación. MS [M+H]⁺ = 466,5.

Paso 5. Ácido 2-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanodioico (4-8):

[0348] A una solución de 2-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-SH-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanodioato de dimetilo (**4-7**, 0,036 g, 0,078 mmol) en THF (1 mL) se añadió NaOH ac. 5 M (0,031 mL, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió metanol (0,2 mL) y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 4 M en dioxano (0,041 mL, 0,16 mmol) y se concentró a sequedad para proporcionar el producto **4-8**, como un sólido amarillo, que se llevó al siguiente paso sin purificación. MS [M+H]⁺ = 438,2.

Paso 6. 3-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-SH-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)dihidro-2H-pirano-2,6(3H)-diona (4-9):

[0349] Se trató ácido 2-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentanodioico (**4-8**, 0,034 g, 0,078 mmol) con cloruro de acetilo (1,0 mL, 14 mmol), DCE (1 mL) y trietilamina (0,023 mL, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad para proporcionar el producto **4-9** como un sólido naranja, que se llevó al siguiente paso sin purificación. MS [M+H]⁺ = 420,4.

Paso 7. Ácido 5-amino-4-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-5-oxopentanoico y ácido 5-amino-2-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-SH-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-5-oxopentanoico (4-10 y 4-11)

[0350] Una solución de 3-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (**4-9**, 0,033 g, 0,078 mmol) en NH₃ en MeOH 7 M (1,50 mL, 10,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a sequedad y después se redisolvió en DCM y se sonicó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar una mezcla de regioisómeros **4-10** y **4-11** como un aceite marrón claro. MS [M+H]⁺ = 437,4.

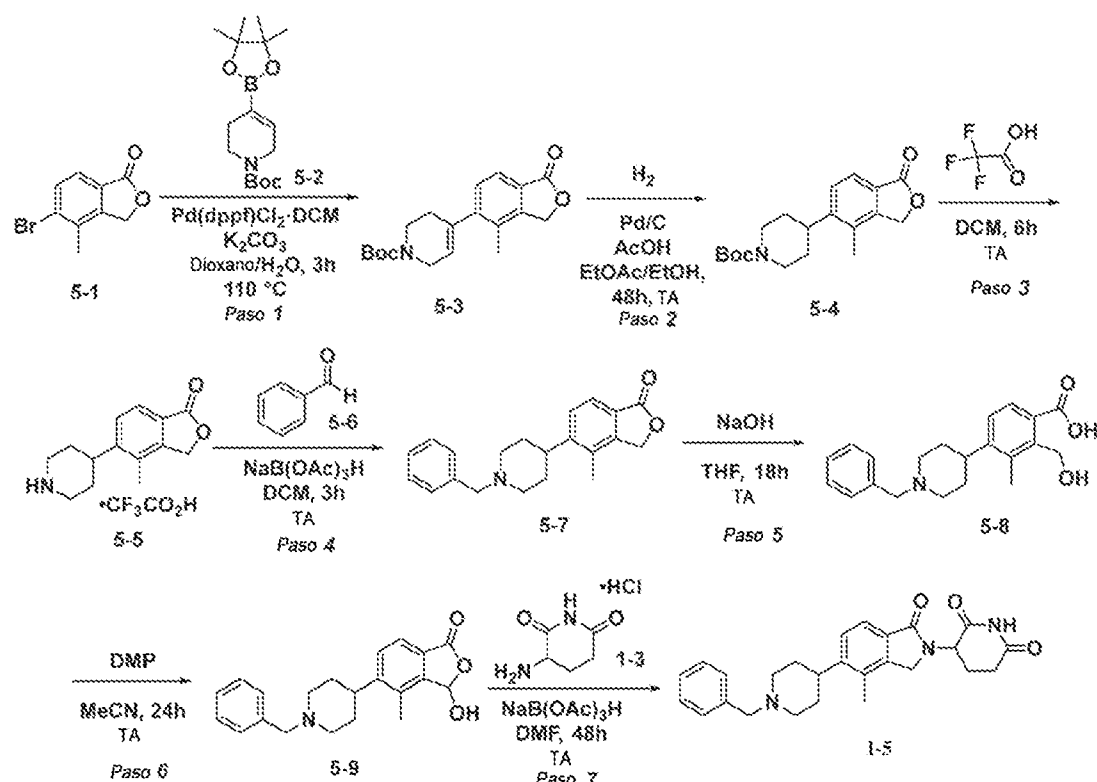
Paso 8. 3-(2-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)piperidin-2,6-diona (I-1)

[0351] A una solución de ácido 5-amino-4-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-5-oxopentanoico y ácido 5-amino-2-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)-5-oxopentanoico (**4-10** y **4-11**, 34 mg, 0,078 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron DMAP (0,95 mg, 7,80 μmol), CDI (37,9 mg, 0,234 mmol) y DIPEA (0,041 mL, 0,234 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una cantidad adicional de CDI (14 mg, 0,086 mmol) y DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol) y se siguió agitando a 100 °C durante 16 h. Se añadieron de nuevo CDI (0,014 g, 0,086 mmol) y DIPEA (0,082 mL, 0,47 mmol) y se siguió agitando la reacción a 80 °C durante 4 h. Se añadieron más CDI (0,014 g, 0,086 mmol) y DIPEA

(0,082 mL, 0,47 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se diluyó con MeCN (3 mL). El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa activada por masa ácida (elución con un 5-20 % de MeCN en H₂O con un 0,1 % de ácido fórmico como modificador) para proporcionar **1-1**, (3,9 mg, 9,3 µmol, 12 % de rendimiento) como un sólido beige. MS [M+H]⁺ = 419,4. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 6H), 5,03 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 2H), 2,71 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,33 (qd, *J* = 13,2, 4,9 Hz, 3H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 5: 3-(5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-metil-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (**1-5**)

[0352]



Paso 1. 4-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (5-3**)**

[0353] A un vial apto para microondas con una barra de agitación que contenía 5-bromo-4-metilisobenzofurano-1(3H)-ona (**5-1**, 311,7 mg, 1,373 mmol), se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**5-2**, 466,9 mg, 1,510 mmol), carbonato de potasio (474 mg, 3,43 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (57 mg, 0,069 mmol) y a continuación se colocó en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron dioxano (3 mL) y agua (0,33 mL) y la reacción se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante 5 minutos. La mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 110 °C durante 3 horas. La solución resultante se filtró a través de Celite® y el lecho se lavó con acetato de etilo. La solución se diluyó a continuación con acetato de etilo (140 mL) y se lavó con agua (30 mL), solución de bicarbonato de sodio saturada (30 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un material crudo. El producto crudo se diluyó con diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 40 g de SiO₂, eluyendo con hexano/acetato de etilo, 0-70 % durante 16 minutos) para proporcionar **5-3** como un sólido blanco (395 mg, 1,16 mmol, 85 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 330,4. ¹H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-*d*₂) δ 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,63 (tt, *J* = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,05 (c, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (ttt, *J* = 5,6, 2,7, 1,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Paso 2. 4-(4-Metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5-4**)**

[0354] En un vial de reacción se disolvió 4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**5-3**, 395,3 mg, 1,200 mmol) en EtOAc (6 mL) y EtOH (2 mL) que contenía una gota de

ácido acético. A continuación, se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la solución durante 10 minutos con una aguja metálica de calibre 16. A continuación, se añadió rápidamente paladio sobre carbono (128,3 mg, 0,121 mmol) al vial de reacción y se volvió a sellar. A continuación, se burbujeó nitrógeno gaseoso nuevamente a través de la solución durante 10 minutos. El hidrógeno gaseoso se burbujeó a través de la solución durante 10 minutos y el vial de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso utilizando un globo. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara vigorosamente durante la noche. El globo fue reemplazado por una línea de nitrógeno y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la reacción durante 5 minutos. La solución se abrió al aire y se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, el lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para proporcionar **5-4** como un sólido blanco (391,4 mg, 1,075 mmol, 90 % de rendimiento). MS $[M-tBu+H]^+ = 276,3$. ^1H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- d_2) δ 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,31 - 5,23 (m, 2H), 4,40 - 4,22 (m, 2H), 3,05 (tt, $J = 11,9$, 3,6 Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J = 13,3$, 12,1, 2,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,87 - 1,63 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Paso 3. Trifluoroacetato de 4-metil-5-(piperidin-4-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (5-5)

[0355] A un vial de reacción con una barra de agitación que contiene 4-(4-metil-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofurano-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**5-4**, 391 mg, 1,18 mmol) disuelto en DCM (6 mL) se le añadió TFA (0,5 mL, 6,5 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a destilación azeotrópica con metanol y diclorometano para proporcionar **5-5** como un sólido blanquecino (473,8 mg, 1,372 mmol, cuantitativo). MS $[M+H]^+ = 232,3$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 3,25 (tt, $J = 10,0$, 4,7 Hz, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,94 - 1,71 (m, 4H).

Paso 4. 5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (5-7)

[0356] A un vial de reacción con una barra de agitación que contiene 4-metil-5-(piperidin-4-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (**5-5**, 408 mg, 1,18 mmol) y benzaldehído (**5-6**, 0,24 mL, 2,4 mmol) disueltos en DCM (5 mL) se añadió en una porción triacetoxiborohidruro de sodio (626 mg, 2,95 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente abierta al aire hasta que se consumieron los materiales de partida. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (120 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado/agua 1:1 (30 mL) y salmuera (20 mL). La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se diluyó con diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 40 g SiO_2 , eluyendo con heptano/acetato de etilo con un 0,1 % de modificador de trietilamina, 0-100 % durante 16 minutos) para obtener el producto deseado **5-7** como un sólido blanco (203,2 mg, 0,601 mmol, 51 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 322,3$.

Paso 5. Ácido 4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(hidroximetil)-3-metilbenzoico (5-8)

[0357] A un vial de reacción con una barra de agitación que contenía 5-(1-bencilpiperidina-4-il)-4-metilisobenzofuran-1(3H)-ona (**5-7**, 203,2 mg, 0,632 mmol) disuelta en THF (1 mL) se añadió hidróxido de sodio (2 mL, 2 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró bajo presión reducida y el material crudo se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa dirigida por masas (columna Xbridge C18 OBD 5 μm 30 x 50 mm eluyendo con agua/acetonitrilo con NH_4OH 10 mm, 75 mL/min, inyección de 1,5 mL y un gradiente de un 10-30 % MeCN durante un período de 3,5 min). Se recogieron los picos deseados y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado **5-8** como un sólido blanco (187,4 mg, 0,497 mmol, 79 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 340,4$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,18 (m, 6H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,63 (dd, $J = 8,1$, 3,1 Hz, 4H).

Paso 6. Ácido 4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-formil-3-metilbenzoico (5-9)

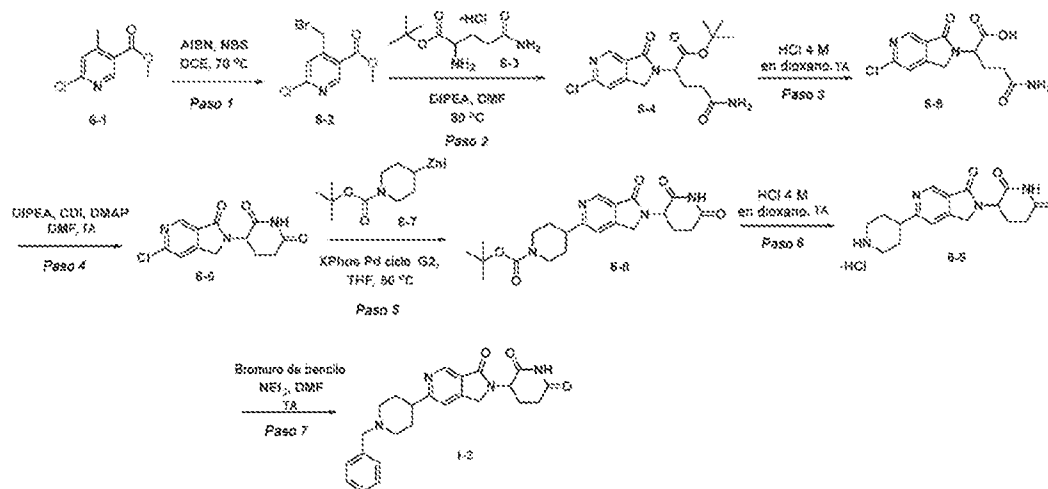
[0358] Un vial de reacción con una barra de agitación que contenía ácido 4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(hidroximetil)-3-metilbenzoico (**5-8**, 187,4 mg, 0,552 mmol) disuelto en MeCN (3 mL) se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió DMP (351,4 mg, 0,828 mmol) a la solución y se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se filtró a través de Celite® y el lecho se lavó con acetonitrilo. Posteriormente, el filtrado se concentró. El material crudo se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa dirigida por masas (columna Xbridge C18 OBD 5 μm 30 x 50 mm eluyendo con agua/acetonitrilo con NH_4OH 10 mm, 75 mL/min, inyección de 1,5 mL y un gradiente de un 10-30 % MeCN durante un período de 3,5 min). Se recogieron los picos deseados y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado **5-9** como un sólido amarillo pálido (13,3 mg, 0,038 mmol, 6,9 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 338,3$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,17 (m, 5H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,90 (d, $J = 36,3$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,59 (m, 4H).

Paso 7. 3-(5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-metil-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-5)

[0359] A un vial de reacción con una barra de agitación que contenía ácido 4-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-formil-3-metilbenzoico (**5-9**, 13,1 mg, 0,039 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (1-3, 13,4 mg, 0,081 mmol) disuelto en DMF (0,6 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (20,6 mg, 0,097 mmol) y se permitió que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante la noche y abierta al aire. La solución de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó varias veces con acetato de etilo y después se concentraron los extractos orgánicos combinados. El producto crudo se diluyó con diclorometano y se purificó por cromatografía de columna (ISCO, 12 g SiO₂ Gold, eluyendo con diclorometano/acetato de etilo:etanol (3:1) con un 0,1 % de modificador de trietilamina, 5-100 % durante 17 minutos) para obtener el producto deseado **1-7** como un sólido blanco (7,8 mg, 0,018 mmol, 45 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 432,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,14 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,03 - 2,74 (m, 3H), 2,70 - 2,52 (m, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 4H).

Ejemplo 6: 3-(6-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)piperidin-2,6-diona (1-2)

[0360]



Paso 1: 4-(Bromometil)-6-cloronicotinato de metilo (6-2)

[0361] A una solución de 6-cloro-4-metilnicotinato de metilo (**6-1**, 0,50 g, 2,7 mmol) en dicloroetano (6,7 mL) se añadieron NBS (0,527 g, 2,96 mmol) y AIBN (0,088 g, 0,539 mmol). Se colocó un Findenser encima de la mezcla de reacción y se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con tiosulfato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (x3). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron sobre Celite®. El residuo sobre Celite® se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un 0-50 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el producto crudo **6-2** (494 mg, 1,87 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS [M+H]⁺ = 263,8

Paso 2: 5-Amino-2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo, 6-cloro-4-metilnicotinato de metilo (6-4)

[0362] Se disolvieron 4-(bromometil)-6-cloronicotinato de metilo (**6-2**, 0,494 g, 1,868 mmol) y clorhidrato de 2,5-diamino-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (**6-3**, 0,669 g, 2,80 mmol) en DMF (2,3 mL) y se añadió DIPEA (1,63 mL, 9,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta TA, se desactivó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron sobre Celite®. El producto crudo sobre el residuo de Celite® se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 0-50 % de acetato de etilo en heptano y un 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar el producto **6-4** (444 mg, 1,23 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS [M-*t*Bu+H]⁺ = 298,1; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,86 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 2,45 - 2,17 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Paso 3: Clorhidrato de ácido 5-amino-2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)-5-oxopentanoico (6-5)

[0363] A una solución de 5-amino-2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (**6-4**, 0,153 g, 0,432 mmol) en dioxano (4,3 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,43 mL, 1,7 mmol). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar el producto **6-5** como un sólido naranja, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS $[M+H]^+ = 298,1$.

Paso 4: 3-(6-Cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)piperidin-2,6-diona (6-6)

[0364] A una solución de ácido 5-amino-2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)-5-oxopentanoico (**6-5**, 129 mg, 0,432 mmol) en DMF (4,3 mL) se añadieron CDI (700 mg, 4,32 mmol) y DIPEA (1,5 mL, 8,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró a sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y acetato de etilo con un 10 % de trietilamina para proporcionar el producto **6-6** (123 mg, 0,440 mmol, cuantitativo) como aceite naranja. MS $[M+H]^+ = 280,1$.

Paso 5: 4-(2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6-8)

[0365] Se suspendieron 3-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)piperidin-2,6-diona (**6-6**, 0,073 g, 0,26 mmol) y XPhos Pd ciclo G2 (0,031 g, 0,039 mmol) en THF (1,3 mL) y la mezcla resultante se evacuó y relleno con nitrógeno tres veces. Se añadió yoduro de (1-(*tert*-butoxicarbonato)piperidin-4-il)zinc(II) (**6-7**) 0,5 M en THF (1,3 mL, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron sobre Celite®. El producto crudo sobre el residuo de Celite® se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100 % de acetato de etilo en heptano y después con un 0-10 % de metanol en DCM para proporcionar **6-8** (31,2 mg, 0,073 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M+H]^+ = 429,3$.

Paso 6: Clorhidrato de 3-(3-oxo-6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)piperidin-2,6-diona (6-9)

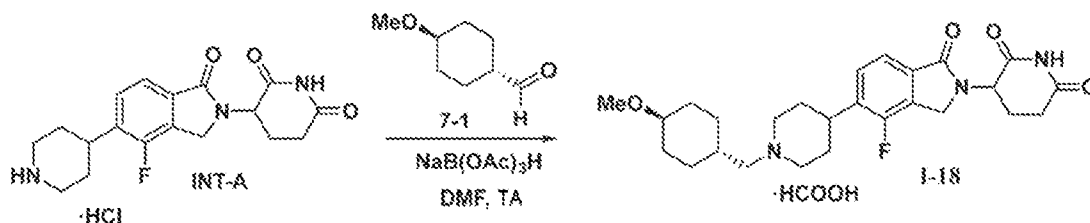
[0366] A una suspensión de 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**6-8**, 0,0312 g, 0,073 mmol) en dioxano (0,73 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 mL, 0,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar el producto **6-9** como un aceite naranja, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS $[M+H]^+ = 329,0$.

Paso 7: 3-(6-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-2)

[0367] A una suspensión de clorhidrato de 3-(3-oxo-6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)piperidin-2,6-diona (**6-9**, 24 mg, 0,073 mmol) en DMF (0,73 mL) se añadió trietilamina (51 µL, 0,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos. A continuación, se añadió bromuro de bencilo (10 µL, 0,088 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación y se redisolvió en DMF. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa activada por masas (elución con un 5-20 % de MeCN en agua con un 0,1 % de ácido fórmico como modificador) para proporcionar **I-2**, (6,31 mg, 0,013 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido beige. MS $[M+H]^+ = 419,3$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 5H), 5,12 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,09 (td, $J = 11,2, 3,4$ Hz, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 4H).

Ejemplo 7: Sal de 3-(4-fluoro-5-(1-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y HCOOH (I-18)

[0368]



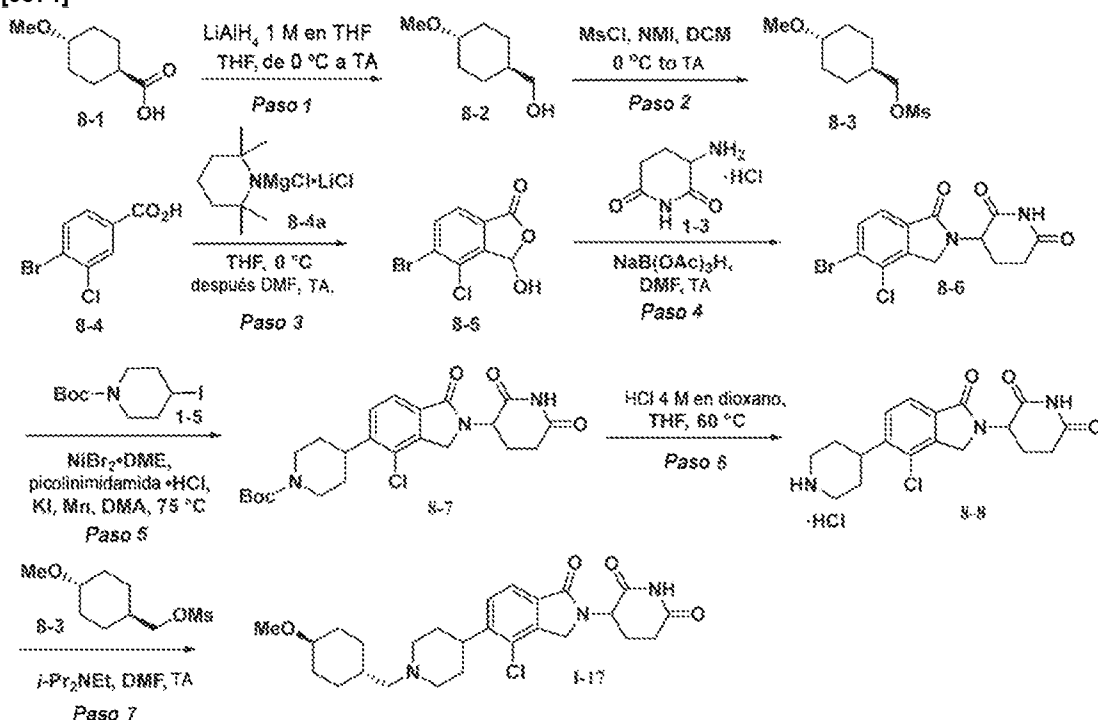
[0369] El aldehído **7-1** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2019/038717.

[0370] Se disolvieron (1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído **7-1** (67 mg, 0,47 mmol) e INT-A (90 mg, 0,24 mmol) en DMF (1,6 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0,471 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó

con bicarbonato de sodio acuoso saturado al 50 %. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano:isopropanol 4:1. Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron sobre Celite®. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 0-100 % de EtOAc:EtOH:TEA (v/v/v = 3:1:0,04) en heptano. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y purificaron mediante RP HPLC (5-20 % de ACN en agua con un 0,1 % de ácido fórmico como modificador; XBridge C18 OBD 30 x 50 mm de Waters). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para proporcionar la sal de HCOOH de **1-18** (8,8 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 472,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,71 (m, 6H), 2,49 - 2,35 (m, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 4H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,29 - 1,10 (m, 4H).

Ejemplo 8: 3-(4-Cloro-5-(1-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-17)

[0371]



Paso 1. ((1*r*,4*r*)-4-Metoxiciclohexil)metanol (8-2)

[0372] A una solución de ácido *trans*-4-metoxiciclohexano-1-carboxílico (**8-1**, 1,00 g, 6,32 mmol) en THF seco (10 mL), en una atmósfera de nitrógeno y enfriada usando un baño de hielo, se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (9,5 mL, 9,5 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó usando un baño de hielo durante 2 h, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después se añadió con agitación una solución de tartrato de potasio y sodio acuoso saturado (sal de Rochelle) (150 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (x4) y las fases orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una columna de separación de fases y se concentraron a sequedad para proporcionar **8-2** (903 mg, 6,26 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,36 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,19 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,02 (tt, J = 10,7, 4,1 Hz, 1H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,11-0,96 (m, 2H), 0,87 (tdd, J = 13,2, 11,6, 3,1 Hz, 2H).

Paso 2. Metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metilo (8-3)

[0373] A una solución de **8-2** (220 mg, 1,53 mmol), DIPEA (0,53 mL, 3,1 mmol), 1-metil-1H-imidazol (0,24 mL, 3,0 mmol) en DCM (3 mL) se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,18 mL, 2,3 mmol) gota a gota en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL en total). La fracción orgánica se lavó con HCl 1 M ac. (x3), y después con una solución ac. sat. de NaHCO₃ (x2) y salmuera (x1). La fracción orgánica se pasó a través de una columna de separación de fases, el disolvente se recogió y evaporó para proporcionar **8-3** (329 mg, 1,48 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,01 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,16 - 0,94 (m, 4H).

Paso 3. 5-Bromo-4-cloro-3-hidroxisobenzofuran-1(3H)-ona (8-5):

[0374] A una solución de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (**8-4**, 1000 mg, 4,25 mmol) en THF (15 mL) en una atmósfera de nitrógeno se añadió TMPMgCl·LiCl (**8-4a**, 1M en THF/PhMe, 9,3 mL, 9,3 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C. A continuación, se añadió DMF (0,50 mL, 6,4 mmol) gota a gota y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara TA y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 1 M ac. (20 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 40 % de EtOAc en heptano para proporcionar **8-5** (611 mg, 2,32 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 263,0. ¹H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-*d*₂) δ 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,05 (s, 1H).

Paso 4. 3-(5-Bromo-4-cloro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (8-6):

[0375] A una solución de **8-5** (611 mg, 2,32 mmol) y 3-aminopiperidin-2,6-diona·HCl (**1-3**, 573 mg, 3,48 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaBH(OAc)₃ (1229 mg, 5,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en un matraz cónico que contenía H₂O fría (30 mL). La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con una cantidad mínima de H₂O fría y después Et₂O para proporcionar **8-6** (362 mg, 0,998 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido gris. MS [M+H]⁺ = 357,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 3,02 - 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H).

Paso 5. 4-(4-Cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8-7):

[0376] A una suspensión agitada de NiBr₂·(DME) (16 mg, 0,051 mmol), sal de picolinimidamida y HCl (8,0 mg, 0,051 mmol), KI (504 mg, 3,04 mmol) y manganeso en polvo (278 mg, 5,06 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en DMA (1 mL) se añadieron **8-6** (362 mg, 1,01 mmol) y 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**1-5**, 473 mg, 1,52 mmol), disueltos en DMA (3 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a continuación a 75 °C durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se lavó con una cantidad mínima de MeCN. El filtrado obtenido se concentró (100 mbar, 40 °C) hasta un volumen constante. Se añadió H₂O fría (20 mL) y el precipitado marrón formado se filtró, se lavó con H₂O, heptano y se secó en la estufa a vacío. El producto crudo obtenido **8-7** (359 mg) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS [M+H]⁺ = 462,3.

Paso 6. Sal de 3-(4-cloro-1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y HCl (8-8):

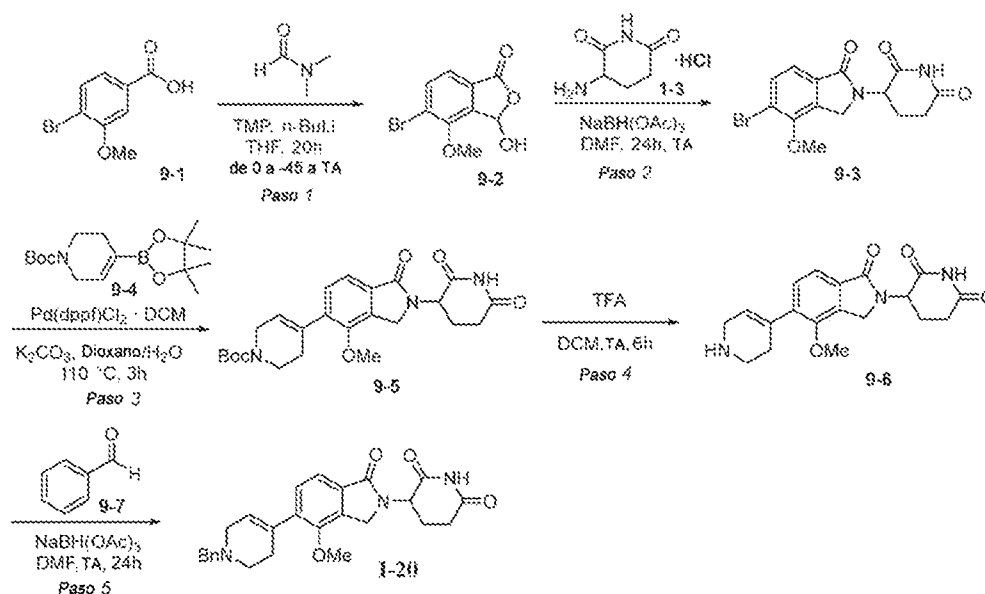
[0377] A una solución agitada de **8-7** crudo (359 mg) en THF (3 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,5 mL, 6,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se filtró. El precipitado se lavó con Et₂O (x4) y después se secó a alto vacío para proporcionar **8-8** crudo (103 mg) como un sólido blanco. El producto crudo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS [M+H]⁺ = 362,3.

Paso 7. 3-(4-Cloro-5-(1-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-17):

[0378] A una solución de **8-8** crudo (103 mg) y DIPEA (0,17 mL, 0,95 mmol) en DMF (1 mL) se añadió **8-3** (54,5 mg, 0,245 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con de un 0 a un 100 % de EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v = 75:25:1) en DCM para proporcionar **1-17** (3,2 mg, 6,5 μmol, 0,6 % de rendimiento en 3 pasos) como un polvo blanco. MS [M+H]⁺ = 488,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,08 - 2,84 (m, 5H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,23 - 1,89 (m, 6H), 1,84 - 1,63 (m, 6H), 1,48 (s, 1H), 1,09 (c, *J* = 12,1 Hz, 2H), 0,94 - 0,78 (m, 2H). Los protones que faltan se superponen con los picos de disolventes DMSO o H₂O residuales.

Ejemplo 9: 3-(5-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-20)

[0379]



Paso 1: 5-Bromo-3-hidroxi-4-metoxisobenzofuran-1(3H)-ona (9-2)

5 **[0380]** En un matraz de fondo redondo de 200 mL con barra de agitación, se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP, 4,00 mL, 23,7 mmol) en THF (18 mL) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió n-butilitio en hexanos (9 mL, 22,5 mmol) gota a gota. A continuación, se permitió que la solución se agitara a 0 °C durante 30 minutos. Por separado, se disolvió ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (9-1, 2,16 g, 9,33 mmol) en THF (6 mL). La solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio se enfrió hasta -45 °C (usando un baño de hielo seco/acetonitrilo) y se añadió la solución de ácido benzoico gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -45 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió DMF (1,10 mL, 14,2 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitara durante la noche. La solución se enfrió hasta 0 °C, se desactivó con HCl 3 M (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 60 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 M (2 × 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo como un sólido naranja. El producto crudo se diluyó con diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 80 g de SiO₂, eluyendo con heptano/acetato de etilo, 0-80 % durante 20 minutos) para obtener el producto contaminado con impurezas. El producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna (ISCO, 40 g de SiO₂, eluyendo con heptano/acetato de etilo, 0-60 % durante 15 minutos) para obtener el producto deseado 9-2 como un sólido naranja claro (54,2 mg, 0,084 mmol, 0,90 % de rendimiento): MS [M+H]⁺ = 259,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Paso 2: 3-(5-Bromo-4-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (9-3)

25 **[0381]** En un vial de reacción con barra de agitación, se disolvieron 5-bromo-3-hidroxi-4-metoxisobenzofuran-1(3H)-ona (9-2, 54,2 mg, 0,209 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (1-3, 54,7 mg, 0,332 mmol) en DMF (1 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,523 mmol) a la solución y se permitió que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente abierta al aire durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó varias veces con acetato de etilo y a continuación se concentró la fase orgánica. El material crudo se diluyó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante columna de fase inversa dirigida por masas (elución con un 15-40 % de ACN en agua con un 0,1 % de ácido fórmico como modificador; XBridge C18 OBD 30 x 50 mm de Waters). Los picos deseados se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado 9-3 como un sólido blanco (16,2 mg, 0,046 mmol, 21,9 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,87 - 4,42 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,61 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 2,46 - 2,42 (m, 1H), 2,02 (ddd, *J* = 10,4, 5,4, 3,1 Hz, 1H).

Paso 3: 4-(2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxoisindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (9-5)

40 **[0382]** Se cargó un vial apto para microondas con barra de agitación con 3-(5-bromo-4-metoxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (9-3, 16 mg, 0,046 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (9-4, 17,0 mg, 0,055 mmol), carbonato de potasio (16,5 mg, 0,119 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ · DCM (3,75 mg, 4,59 μmol) y a continuación, se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron dioxano (0,45 mL) y agua (0,05 mL) y se burbujó la mezcla de reacción con nitrógeno gaseoso durante

5 minutos. La mezcla resultante se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó a continuación con acetato de etilo (150 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (30 mL), solución de bicarbonato de sodio saturada (30 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo **9-5**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 4: 3-(4-Metoxi-1-oxo-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (9-6)

[0383] En un vial de reacción con barra de agitación, se disolvió 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**9-5**, 20,1 mg, 0,044 mmol) en DCM (1 mL). Se añadió TFA (0,03 mL, 0,4 mmol) y se permitió que la mezcla resultante se agitara durante la noche a temperatura ambiente. Se observó una conversión incompleta al producto deseado después de 16 horas. Se añadió más TFA (0,03 mL) y se siguió agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto crudo, que después se sometió a destilación azeotrópica con metanol y diclorometano para proporcionar el producto crudo **9-6** como un líquido marrón y viscoso. El producto se utilizó en el siguiente paso al siguiente paso sin purificación. MS [M+H]⁺ = 356,3.

Paso 5: 3-(5-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-20)

[0384] En un vial de reacción con barra de agitación, se disolvieron 3-(4-metoxi-1-oxo-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (**9-6**, 17,7 mg, 0,044 mmol) y benzaldehído (0,02 mL, 0,2 mmol) en DMF (0,5 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (65,0 mg, 0,307 mmol) en una porción y se permitió que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente abierta al aire hasta que se observó el consumo completo del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió con acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (elución con un 10-30 % ACN en agua con un 0,1 % de ácido fórmico como modificador; XBridge C18 OBD 30 x 50 mm de Waters). Los picos deseados se recogieron y concentraron a presión reducida. El producto obtenido se diluyó con diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 4 g de SiO₂, elución con diclorometano/isopropanol, 0-100 % durante 12 minutos) para proporcionar **I-20** como un sólido blanco (2,9 mg, 6,4 µmol, 14 % de rendimiento): MS [M+H]⁺ = 446,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 7,45 - 7,19 (m, 7H), 5,93 - 5,81 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,68 - 4,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,08 (c, *J* = 2,9 Hz, 2H), 2,92 (ddd, *J* = 18,0, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,99 (dd, *J* = 9,5, 4,4 Hz, 1H). Los protones que faltan se superponen con el pico del disolvente DMSO.

Ensayos y datos biológicos

[0385] La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro*.

Ejemplo 10: Cuantificación Prolabel de los niveles de proteína IKZF1, IKZF2 o GSPT1 en células 293GT

[0386] Se utilizó el sistema Prolabel de DiscoverX para desarrollar ensayos cuantitativos y de alta capacidad para medir los cambios en los niveles de proteína IKZF1, IKZF2 y GSPT1 en respuesta a los compuestos. La marca Prolabel se obtuvo del fragmento alfa de la beta galactosidasa y tiene la siguiente secuencia de proteína: mssnslavqlrrdwenpgvtqlnrlaahppfaswrnseeartdrpsqqlrslnge. El fragmento complementario de betagalactosidasa (de DiscoverX) se añade a la marca Prolabel para formar una enzima beta galactosidasa activa cuya actividad se puede medir con precisión. De esta forma, los niveles de una proteína de fusión con la marca Prolabel pueden cuantificarse en lisados celulares.

[0387] Se construyeron vectores lentivíricos, basados en la cadena principal de Invitrogen pLenti6.2/V5 DEST, que colocaron la marca Prolabel cadena arriba de IKZF1, IKZF2 o GSPT1 y expresaron la proteína de fusión de un promotor de CMV.

[0388] Para garantizar una expresión moderada y constante de las proteínas de fusión Prolabel en todas las células de la población, se construyeron líneas celulares estables a partir de células que expresan una sola copia del constructo. El lentivirus empaquetado con los constructos se preparó utilizando el kit Virapower de Invitrogen. Se infectaron células 293GT fuertemente adherentes, células GripTite 293 MSR de Thermo Fisher Scientific (número de catálogo: R79507), con el virus a baja multiplicidad de infección y se seleccionaron con 5 µg/mL de blasticidina durante 2 semanas.

[0389] Los niveles de proteínas de fusión marcadas con Prolabel en líneas celulares tratadas con compuesto se midieron de la siguiente manera:

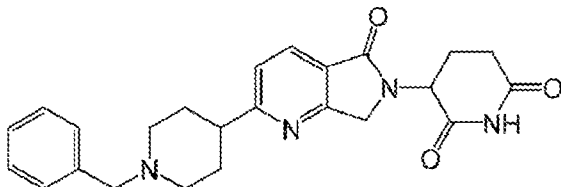
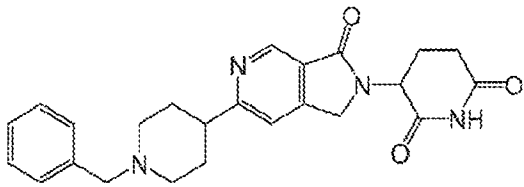
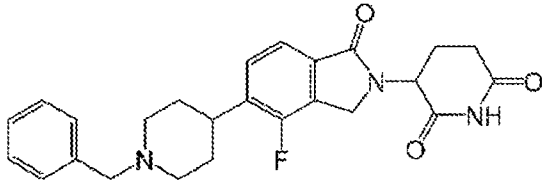
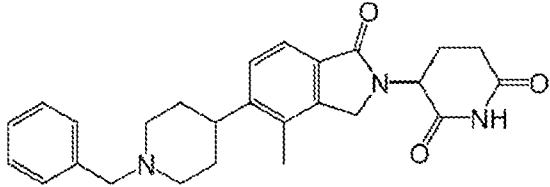
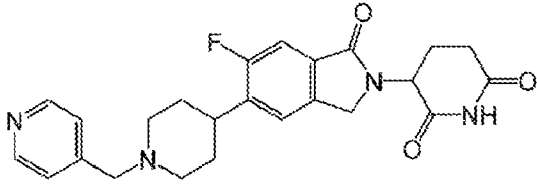
Día 1, las células se diluyeron hasta 1,0 × 10⁶ células/mL en medio de crecimiento normal. Se sembraron 17,5 µL de células en cada pocillo de una placa de color blanco opaca de 384 pocillos. Las placas se incubaron durante una noche en una incubadora de cultivo tisular a 37 °C.

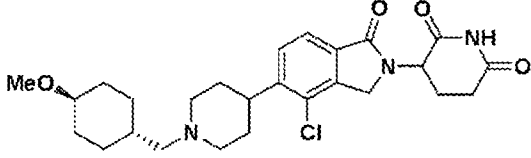
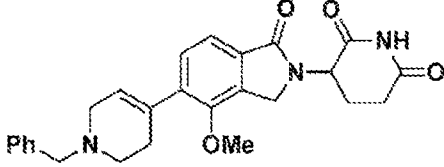
Día 2, se realizaron diluciones en serie de los compuestos en placas de 384 pocillos a partir de soluciones madre 10 mM. Se añadieron 15 μ L de DMSO a cada pocillo de una placa de 384 pocillos. En la primera columna se añadieron 15 μ L del compuesto madre. La solución se mezcló y se transfirieron 15 μ L a la siguiente columna. Esto se repitió hasta que se prepararon 20 diluciones con un factor de dos. Se transfirieron 2,5 μ L de compuestos diluidos a 60 μ L de medio de cultivo celular en otra placa de 384 pocillos y se mezclaron bien. Se añadieron 2,5 μ L de esta mezcla a las células sembradas. La concentración final de DMSO fue de un 0,5 % y la concentración más alta del compuesto fue de 50 μ M. Las placas se incubaron durante una noche (p. ej., aproximadamente 14 h, 18 h o 24 h) en una incubadora de cultivo tisular a 37 °C.

Día 3, las placas se retiraron de la incubadora y se permitió que se equilibraran a TA durante 30 minutos. Se añadió sustrato Prolabel (kit de detección de Prolabel DiscoverX PathHunter, manual del usuario: 93-0180) como se describe en los protocolos del fabricante. Las placas se incubaron a TA durante tres horas y se leyó la luminiscencia utilizando un lector Envision (Perkin Elmer). Los datos se analizaron y se visualizaron utilizando el paquete de software Spotfire.

[0390] La Tabla 14 muestra la actividad de degradación de Helios (IKZF2) e Ikaros (IKZF1) de los compuestos de la invención en ensayos Pro-label en células 293GT (el % de degradación es a 10 μ M). Se sometió a ensayo la pomalidomida como control.

TABLA 14:

Comp. N.º	Estructura del compuesto	Degradación de IKZF1 [CA ₅₀ uM (%)]	Degradación de IKZF2 [CA ₅₀ uM (%)]
I-1		>30	0,26 (33 %)
I-2		>30	>30
I-3		>30	0,006 (72 %)
I-5		>30	0,11 (59 %)
I-16		7,6 (22 %)	0,56 (42 %)

Comp. N.º	Estructura del compuesto	Degradación de IKZF1 [CA ₅₀ uM (%)]	Degradación de IKZF2 [CA ₅₀ uM (%)]
I-17		0,13 (40 %)	0,075 (30 %)
I-20		0,066 (40 %)	0,20 (42 %)
Control	Pomalidomida	0,05 (80 % de degradación a 10 µm)	>50

Ejemplo 8: Cuantificación de la potencia supresora *in vitro* de linfocitos T reguladores humanos primarios expandidos en presencia de los compuestos

5 **Materiales y métodos**

Clasificación de linfocitos Treg:

[0391] Se obtienen capas leucocitarias humanas en Bioreclamation[®]VT, en EE. UU. Los linfocitos T CD4⁺ se aíslan de dichas capas leucocitarias utilizando el cóctel de enriquecimiento de linfocitos T CD4⁺ humanos RosetteSep (Stemcell technologies, EE. UU.) y centrifugación en gradiente sobre Ficoll Paque Plus (GE HealthCare LifeSciences, EE. UU.) según las recomendaciones del fabricante. Las células se resuspenden en medio RPMI complementado con un 1 % de solución de penicilina-estreptomicina, 10 % de suero fetal bovino, HEPES (10 mM), MEM NEAA (100 nM), piruvato de sodio (1 mM) (todos los suplementos son de Thermo Fisher Scientific, EE. UU.), que se denomina en lo sucesivo RPMI completo (cRPMI), y se dejan en reposo durante una noche a 37 °C, con un 5 % de CO₂ en presencia de 2 U/mL de rhIL-2 (Proleucina, Novartis). Las células se recogen y se resuspenden en tampón de procesamiento autoMACS complementado con BSA (Miltenyi Biotec, EE. UU.) y se marcan utilizando anticuerpo CD4-FITC (clon RPA-T4), anticuerpo CD25-APC (clon M-A251) (Biolegend) y microperlas CD25 (Miltenyi Biotec, EE. UU.). A continuación, las células enriquecidas con CD25 se aíslan utilizando el separador autoMACS Pro. A continuación, se obtiene una población sumamente purificada de linfocitos Treg clasificando adicionalmente las células CD4⁺ CD25^{hi} utilizando un clasificador de células Sony SH800. La población de linfocitos Treg resultante tiene habitualmente una pureza superior a un 90 % de acuerdo con la expresión de FOXP3.

25 Expansión de linfocitos Treg:

[0392] Los linfocitos Treg purificados se siembran en cRPMI en placas de fondo redondo de 96 pocillos con una densidad de 25 000-50 000 células por pocillo y se activan en presencia de 500 U/mL de rhIL2 y expansor de Treg Dynabeads (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) según las recomendaciones del fabricante, en presencia o ausencia de rapamicina 100 µM (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.). A continuación, se añaden los compuestos de la presente invención con una concentración final de 10 µM y se añade DMSO como control de vehículo. Las células se incuban a 37 °C, con un 5 % de CO₂ durante un total de 12-14 días. El compuesto y la rhIL2 se reponen cada 48 horas durante todo el cultivo.

35 Análisis fenotípico de linfocitos Treg expandidos:

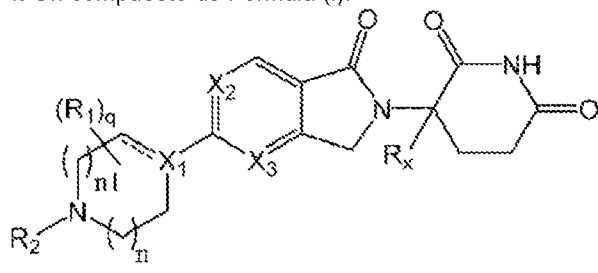
[0393] Se recogen y se cuentan las células y se calcula el factor de expansión como (número de células recuperadas)/(número de células sembradas). Una fracción de las células se fija y se permeabiliza utilizando el kit de tampón de tinción eBioscience Foxp3 (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) y se tiñe con el anticuerpo Helios-PECianina7 (clon 22F6). Para determinar la expresión de IL2, los linfocitos Treg expandidos se incuban adicionalmente en presencia del cóctel de estimulación celular eBioscience con inhibidores de proteínas (Thermo Fisher Scientific) durante 4 horas, seguido de fijación y tinción con el anticuerpo IL2-BV711 (clon MQ1-17H12) (Biolegend, EE. UU.). Las células se adquieren en un LSRFortessa (Becton Dickinson, EE. UU.) y el análisis se realiza con el software FlowJo (TreeStar, EE. UU.).

45 Análisis funcional de linfocitos Treg expandidos:

[0394] Se obtienen PBMC humanas primarias a partir de capas leucocitarias recién preparadas (BioReclamationIVT) utilizando centrifugación en gradiente sobre Ficoll Paque Plus según las recomendaciones del fabricante. A continuación, las células se marcan con CFSE (éster N-succinimidílico del diacetato de 5(6)-carboxifluoresceína, Sigma-Aldrich, EE. UU.) y se siembran por triplicado con cRPMI en placas de 96 pocillos de fondo redondo, solas o con linfocitos Treg expandidos en una relación de 1:2 de PBMC:Treg. A continuación, se añaden los compuestos de la presente invención con una concentración final de 10 μ M y se añade DMSO como control de vehículo. Las células se activan utilizando anticuerpo anti-CD3 soluble (clon OKT3) (eBioscience, ThermoFisher Scientific, EE. UU.) con una concentración final de 100 ng/mL. Las células se incuban a 37 °C, con un 5 % de CO₂ durante un total de 4-5 días. Al final del cultivo, las células se tiñen usando la tinción de viabilidad Live/dead Blue (Thermo Fisher Scientific, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante, seguida de la tinción con CD4-BUV737 (clon SK3) (BD Biosciences, EE.UU.) y CD8-BV711 (clon RPA-T8) (Biolegend, EE.UU.). Las células se adquieren en un LSRFortessa (Becton Dickinson, EE. UU.) y el análisis se realiza con el software FlowJo (TreeStar, EE. UU.). La proliferación se evalúa en cada población como la proporción de células que tenían CFSE diluido. La supresión se evalúa para cada condición en comparación con los respondedores sembrados solos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I).

en donde:

X₁ es CR₃;

----- es opcionalmente un doble enlace cuando X₁ es CR₃ y R₃ está ausente;

X₂ es N y X₃ es CR₁₄; o X₂ es CR₁₃ y X₃ es N; o X₂ es CR₁₅ y X₃ es CR₁₄; o X₂ es CR₁₃ y X₃ es CR₁₆;

cada R₁ es independientemente D, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), CN o halógeno, o

dos R₁ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C₃-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o

dos R₁, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

R₂ es alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R₄; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R₅, o

R₁ y R₂, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R₃ es H o D, o R₃ está ausente cuando ----- es un doble enlace;

cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂, CN, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₈) y un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R₇;

cada R₅ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂, CN, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, o

dos R₅, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀, o

dos R₅, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀;

R₆ y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀);

cada R₇ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃-arilo (C₆-C₁₀), adamantilo, -O(CH₂)₀₋₃-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R₁₁, y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente cada uno entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆), o

dos R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un =(O), o

dos R₇, cuando están en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀, o

dos R₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, sustituidos opcionalmente con uno o más R₁₀;

R₈ y R₉ son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₆);

cada R₁₀ se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN, o

dos R₁₀ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un =O);

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente cada uno entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), halógeno, -OH, -NH₂ y CN;

R₁₂ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

R₁₃ es H, halógeno, -OH o -NH₂;

R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN;

R₁₅ es halógeno, -OH o -NH₂;

R₁₆ es alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂ o CN;

R_x es H o D;

p es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

n₁ es 1 o 2, en donde $n + n_1 \leq 3$; y

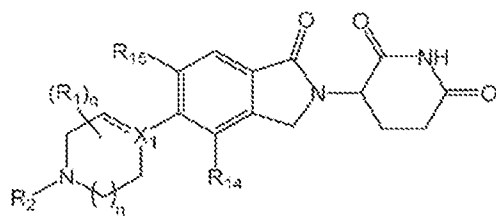
q es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

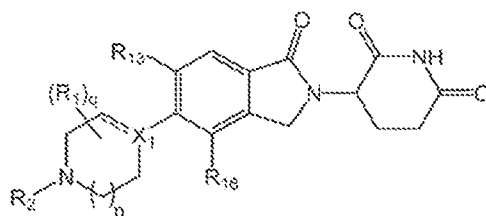
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_x es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde X₂ es N y X₃ es CR₁₄ o en donde X₂ es CR₁₃ y X₃ es N o en donde X₂ es CR₁₅, y X₃ es CR₁₄ o en donde X₂ es CR₁₃, y X₃ es CR₁₆.

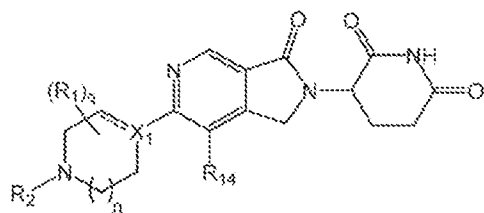
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic) o Fórmula (Id):



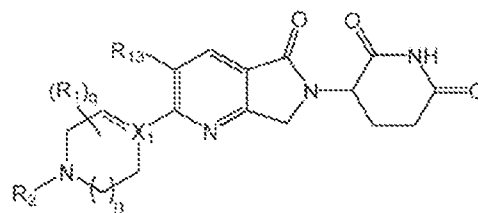
(Ia).



(Ib).



(Ic), o

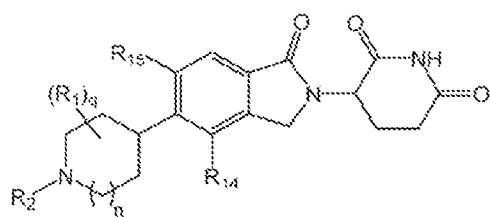


(Id).

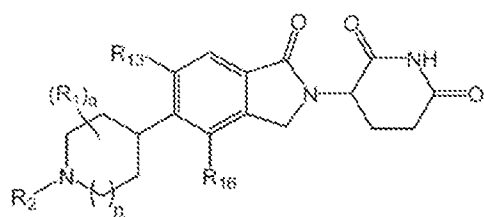
o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde ----- es un doble enlace, X₁ es CR₃, y R₃ está ausente o en donde - - - - - es un enlace sencillo, X₁ es CR₃, y R₃ es H.

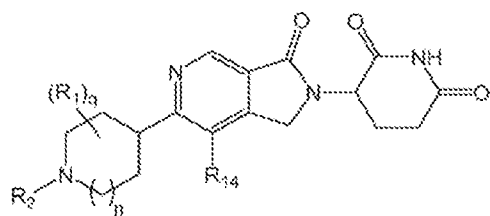
6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una Fórmula (Ie), Fórmula (If), Fórmula (Ig) o Fórmula (Ih):



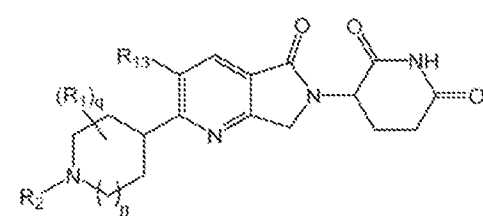
(Ic),



(If),



(Ig), o

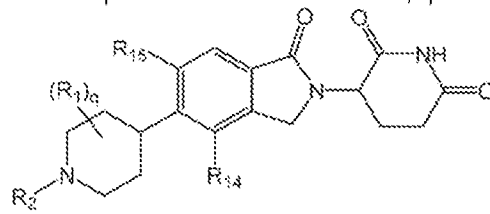


(Ik),

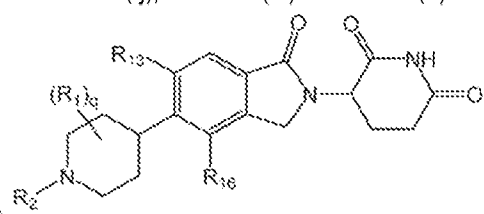
5 o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde n es 0, 1, o 2.

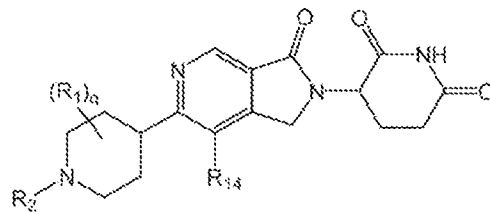
8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una Fórmula (Ij), Fórmula (Ik) o Fórmula (Il):



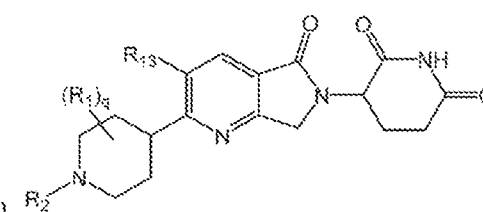
(Ij),



(Il),



(Ik), o



(Il),

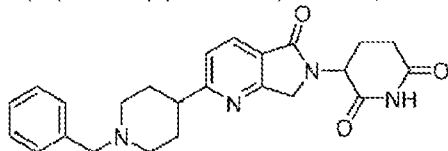
10 o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R₂ es arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R₅.

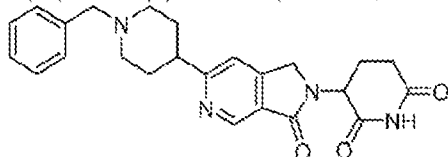
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R₂ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a tres R₄ o en donde R₂ es alquilo (C₁-C₆) sustituido con de uno a tres R₄.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

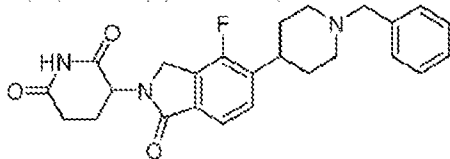
3-(2-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)piperidin-2,6-diona



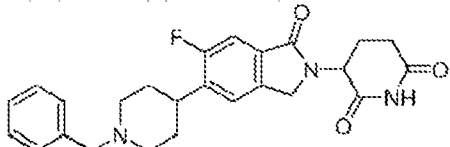
3-(6-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirroló[3,4-c]piridin-2-il)piperidin-2,6-diona



3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

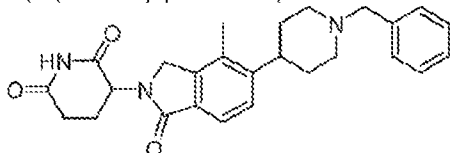


3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

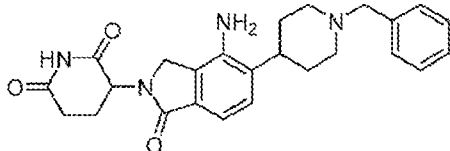


5

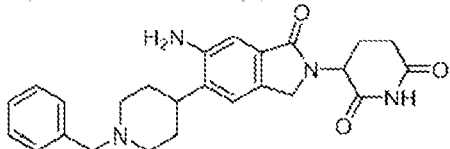
3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-metil-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



3-(4-amino-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

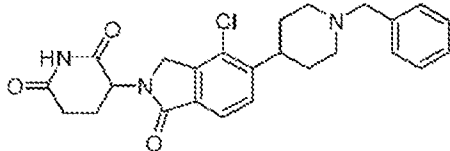


3-(6-amino-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

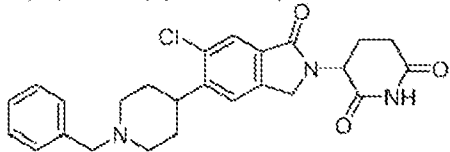


10

3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-cloro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

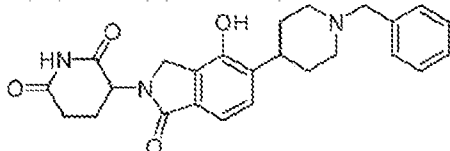


3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-cloro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

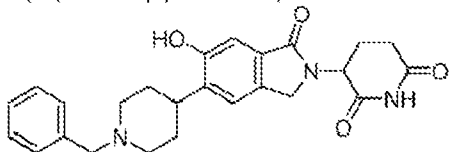


15

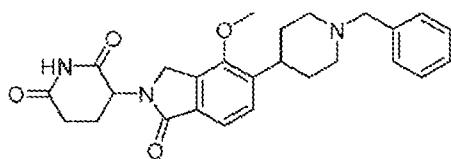
3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-idroxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



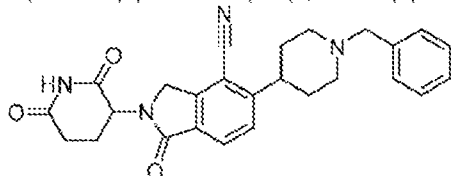
3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-idroxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



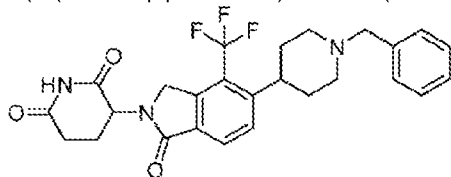
3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-metoksi-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



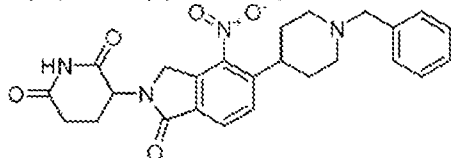
5-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-carbonitrilo



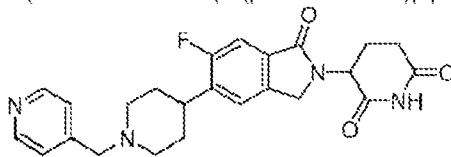
3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-oxo-4-(trifluorometil)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



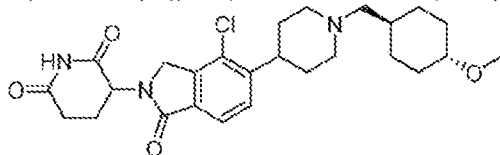
3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



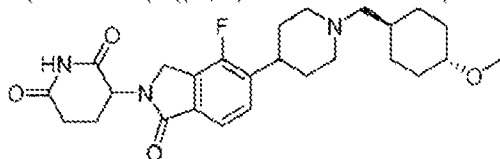
3-(6-fluoro-1-oxo-5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



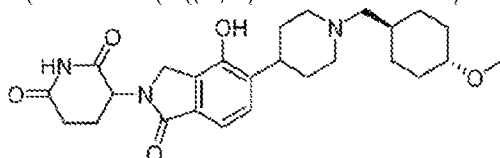
3-(4-cloro-5-(1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



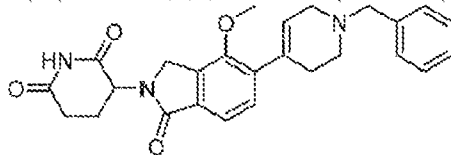
3-(4-fluoro-5-(1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



3-(4-hidroxi-5-(1-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



3-(5-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de estos.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2.
- 15 14. El compuesto, o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con estabilidad de microsatélites (mssCRC), timoma, tumor carcinoide, leucemia mielógena aguda y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).
- 15 15. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.