

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 885**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2018** **PCT/IL2018/050100**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2018** **WO18142393**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2018** **E 18705024 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.10.2021** **EP 3577108**

54 Título: **Derivados de N1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina y compuestos relacionados como inhibidores de CK1 y/o IRAK1 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

01.02.2017 US 201762453192 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.03.2022

73 Titular/es:

**YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
LTD (100.0%)
Hi Tech Park, Edmond J. Safra Campus, Givat
Ram
9139002 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

**LI, DANSU;
SNIR-ALKALAY, IRIT;
VACCA, JOSEPH;
BEN-NERIAH, YINON y
VENKATAC-IALAM, AVANTHIKA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 902 885 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 N1-(4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina y compuestos relacionados como inhibidores de CK1 y/o IRAK1 para el tratamiento del cáncer

Campo tecnológico

- 5 La presente invención proporciona derivados de pirazol y usos de los mismos en métodos de tratamiento enfermedades y trastornos malignos.

Antecedentes

- 10 La familia de la caseína quinasa 1 (CK1 o CKI) son serina/treonina quinasas con seis miembros (isoformas) en humanos: α , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, δ y ϵ . Se diferencian en longitud y secuencia del dominio no catalítico N-terminal (9-76 aminoácidos) y especialmente del C-terminal (24-200 aminoácidos) (Schitteck and Sinnberg, Mol. Cancer 2014, 13: 231).

- 15 CK1 δ y CK1 ϵ son 98 % idénticas en su dominio quinasa y 53 % idénticas en su dominio regulador C-terminal (Fish et al., J. Biol. Chem. 1995, 270:14875-14883). Mientras que existe cierta redundancia con respecto a la fosforilación del sustrato de CK1, la mayoría de las isoformas de CK1 tienen funciones biológicas distintas. La amplia gama de sustratos de CK1 muestra que los miembros de la familia CK1 están implicados en múltiples procedimientos celulares, desde la regulación del tráfico de membranas, la citocinesis, el transporte vesicular, la biogénesis de los ribosomas, la reparación del ADN, las rutas de transducción de señales, la apoptosis y el ritmo circadiano (Knippschild et al., Cell. Signal. 2005, 17:675-689; Cheong and Virshup, Int. J. Biochem. Cell Biol. 2011, 43:465-469; Zemp, et al., J. Cell Sci. 2014, 127:1242-1253).

- 20 CK1 α juega un papel en la formación del huso mitótico durante la división celular y en los mecanismos de reparación del ADN y participa en el metabolismo del ARN (Knippschild et al., Cell Signal 2005, 17:675-689). Contribuye a la activación de mTOR *vía* degradación sostenida del inhibidor endógeno de mTOR DEPTOR (Duan et al., Mol. Cell 2011, 44:317-324).

- 25 CK1 α tiene un papel importante en la regulación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina. Los inventores de esta solicitud han demostrado que CK1 α es un componente clave del complejo de destrucción de β -catenina. Cuando los receptores Wnt no están conectados, CK1 α fosforila la β -catenina en el residuo de serina S45, que es necesaria para la fosforilación de cebado de otra quinasa, GSK3 (Amit et al., Genes Dev. 2002, 16:1066-1076).

- 30 La fosforilación de β -catenina por GSK3 en los residuos T41, S37 y S33 genera un degrón de ubiquitinación, que recluta el E3 SCF- β -TrCP, lo que lleva a la ubiquitinación y degradación de β -catenina (Clevers and Nusse, Cell 2012, 149:1192-1205). Los inventores han demostrado además que la ablación inducible de CK1 α en el epitelio intestinal del ratón desencadena una respuesta Wnt epitelial masiva, que sorprendentemente no alteró la homeostasis intestinal, con solo una pequeña proliferación mejorada y sin tumorigénesis (Elyada et al., Nature 2011, 470: 409-413.). Esto es diferente a las consecuencias de la ablación aguda de otros componentes del complejo de destrucción de β -catenina, tal como APC, que da como resultado la pérdida de homeostasis y tumorigénesis (Sansom et al., Genes Dev. 2004, 18: 1385-1390).

- 35 Los inventores de la presente solicitud han descubierto que la razón del mantenimiento de la homeostasis después de la ablación de CK1 α es que, paralelamente a la activación de Wnt, la ablación de CK1 α induce varias rutas supresoras de tumores, entre las que se encuentran la respuesta al daño del ADN (DDR), la senescencia celular y la activación de la ruta p53 (Elyada et al., Nature 2011, 470:409-413.; Pribluda et al., Cancer Cell 2013, 24: 1-5).

- 40 Mientras que los mecanismos moleculares que subyacen a la activación de estas rutas antineoplásicas aún son difíciles de alcanzar, los inventores han descubierto que la ablación de CK1 α induce un daño desproporcionadamente menor en el ADN, sin signos de activación de ATM, lo que indica que la activación de DDR y p53 inducida por CK1 α probablemente implican mecanismos moleculares poco comunes (Burstain *et al.*, inédito). Además, los inventores han descubierto que la ablación de CK1 α da como resultado la inducción de un nuevo tipo de respuesta inflamatoria, denominada parainflamación, que se limita al epitelio, sin signos comunes de respuesta inflamatoria (infiltración de células inflamatorias, calor, rubor, tumor, y dolor) (Pribluda et al., Cancer Cell 2013, 24: 1-5; Lasry and Ben-Neriah, Trends Immunol. 2015, 36: 217-228). La parainflamación coopera con la activación de WT p53 en la supresión de la tumorigénesis, pero cambia a un mecanismo promotor de tumores en ausencia de p53 funcional (Pribluda et al., Cancer Cell 2013, 24: 1-5; Aran et al., Genome Biol. 2016, 17: 145).

- 50 Mientras que ya se ha establecido que CK1 α es un regulador importante de p53, los inventores también han descubierto que la ablación combinada de CK1 δ y CK1 ϵ en el epitelio intestinal también da como resultado la activación de p53, que puede sinergizar con la activación de p53 inducida por CK1 α .

- 55 IRAK1 se identificó como un objetivo terapéutico para MDS y determinados subconjuntos de AML y cáncer de mama triple negativo (Rhyasen et al., Cancer Cell 2013, 24:90-104; Rhyasen et al., Exp. Hematol. 2013, 41:1005-7; Wee et al., Nat. Common. 2015, 6:8746). El ARNm de IRAK1 se sobreexpresa en ~ 20-30 % de los pacientes con MDS y

la proteína IRAK1 se sobreexpresa dramáticamente y está hiperactivada en la mayoría de las muestras de médula de MDS examinadas. IRAK1 es una serina/treonina quinasa que media las señales provocadas por el receptor tipo Toll (TLR) y el receptor de interleucina-1 (IL1R). Después de la activación del receptor, IRAK1 se fosforila, lo que luego conduce al reclutamiento de TRAF6, lo que da como resultado la activación de TRAF6 de las rutas NF- κ B y JNK. La fuente molecular de sobreexpresión y/o hiperactivación de IRAK1 en MDS (o AML) no es concluyente. Se cree que la sobreexpresión de TLR o cofactores necesarios en clones de MDS puede resultar en la activación crónica de IRAK1 incluso en ausencia de infección. Los inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen a IRAK1 (Inhibidor IRAK1/4, Amgen Inc.) se han desarrollado originalmente para enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Dado que IRAK1 está hiperactivada (es decir, fosforilada) en los MDS pero no en las células de la médula ósea normales, Starczynowski y sus colegas demostraron que el tratamiento con inhibidores de IRAK (IRAK1/4, Amgen) y la eliminación de IRAK1 dieron como resultado un deterioro dramático de la proliferación celular de MDS, la función progenitora y viabilidad in vitro e in vivo. Yu y sus colegas demostraron que la sobreexpresión de IRAK1 confiere una ventaja de crecimiento de las células de cáncer de mama triple negativo (TNBC) a través de la secreción de citocinas relacionadas con NF- κ B y las células de TNBC metastásicas exhiben un aumento de la dependencia de IRAK1, lo que da como resultado una alta susceptibilidad a la inhibición genética y farmacológica de IRAK1. El tratamiento con paclitaxel de células TNBC induce una fuerte fosforilación de IRAK1, un aumento en la expresión de citocinas inflamatorias, enriquecimiento de células madre cancerosas y resistencia adquirida al tratamiento con paclitaxel. La inhibición farmacológica de IRAK1 pudo revertir la resistencia al paclitaxel al desencadenar una apoptosis masiva. También se descubrió que IRAK1 es un objetivo transcripcional de DEK y es esencial para la supervivencia de las células cancerosas de cabeza y cuello (Adams et al., *Oncotarget*. 2015, 22; 6: 43395-43407) y también como objetivo potencial en el tratamiento de trastornos inflamatorios e inmunológicos (Bahia et al., *Cell. Signal*. 2015, 27: 1039-55).

Publicación de patente internacional WO 2016/081679 A1 describe determinados compuestos heteroarilo que tienen actividad inhibidora de IRAK.

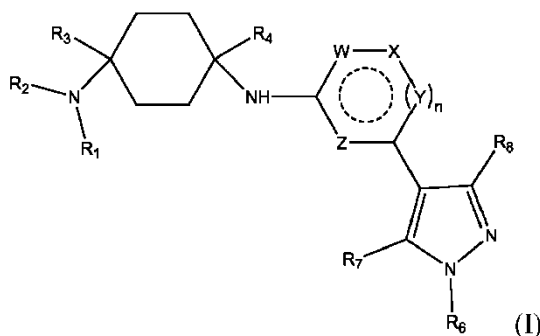
Publicación de patente internacional WO 2016/149756 A1 describe compuestos heteroarilo específicos para el tratamiento de enfermedades respiratorias, en el que dichos compuestos inhiben CK1.

Publicación de patente internacional WO 2017/021969 A1 describe derivados de pirazol pirimidina y su uso para el tratamiento de enfermedades y trastornos malignos e inflamatorios.

De este modo, los inventores han descubierto que los compuestos de la invención son capaces de inhibir IRAK1, un importante regulador corriente arriba de la ruta NF- κ B, que juega un papel importante en las neoplasias malignas hematológicas.

Descripción general

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), o un estereoisómero o sal del mismo:



en la que:

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H; y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, alcoxi C₁-C₅ lineal y ramificado, acilo C₁-C₅ lineal y ramificado, arilo C₅-C₁₅ y heteroarilo C₃-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, éster, éter, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇ y una amida; o

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros que opcionalmente incluye al menos uno de N, O, NH, C=N, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, hidroxilo, haluro y ciano;

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, alcoxi, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, un éster y una amida; o

R₁ o R₂ junto con R₃ y los átomos de carbono y nitrógeno están conectados cada uno para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros que opcionalmente incluye al menos uno de N, NH, O, C=N, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, hidroxilo, carbonilo y haluro;

- 5 W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH, CRs, CRsc, NH, N y S; con la condición de que al menos uno de W, X, Y y Z se seleccione entre NH, N y S; y siempre que, cuando W es N y Z es N, entonces X es CR_{5c};

n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;

R₅ se selecciona entre OH, NH₂ y haluro;

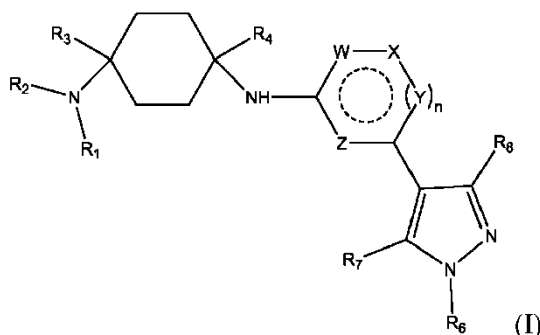
- 10 R_{sc} se selecciona entre OH y NH₂;

R₈ se selecciona entre H y haluro; y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, alqueno C₂-C₈ lineal y ramificado y alquino C₂-C₈ lineal y ramificado, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un haluro;

- 15 R₆ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, alqueno C₂-C₈ lineal y ramificado, alquino C₂-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₅-C₁₀ y heterociclilo saturado e insaturado de 4-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y haluro de alquilo C₁-C₅; y

R₇ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, alqueno C₂-C₈ lineal y ramificado y alquino C₂-C₈ lineal y ramificado, cada uno independientemente sustituido por al menos uno de cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y haluro de alquilo C₁-C₅;

- 20 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), o un estereoisómero o sal del mismo:



en la que:

- 25 R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H; y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₅ lineal y ramificado, acilo C₁-C₅ lineal y ramificado, arilo C₅-C₁₅ y heteroarilo C₃-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, éster, éter, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇ y amida; o

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros que puede incluir opcionalmente al menos uno de N, O, NH, C=N, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal y ramificado, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, hidroxilo, haluro y ciano;

- 30 R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, alcoxi, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, éster y amida; o

- 35 R₁ o R₂ junto con R₃ y los átomos de carbono y nitrógeno están conectados cada uno para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros que puede incluir opcionalmente al menos uno de N, NH, O, C=N, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal y ramificado, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, hidroxilo, carbonilo y haluro;

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno entre CH, CRs, NH, N y S; con la condición de que al menos uno de W, X, Y y Z se seleccione entre NH, N y S; siempre que, cuando W es N y Z es N, entonces R₈ es distinto de H;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;

R₅ se selecciona entre OH, NH₂ y haluro;

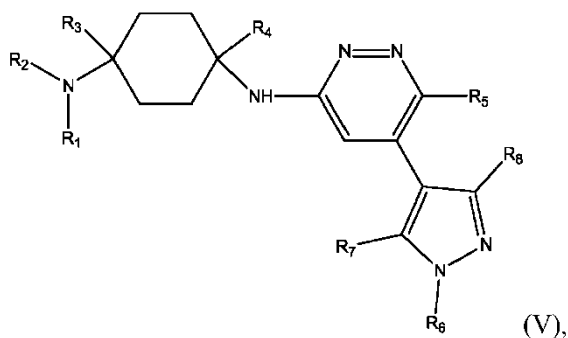
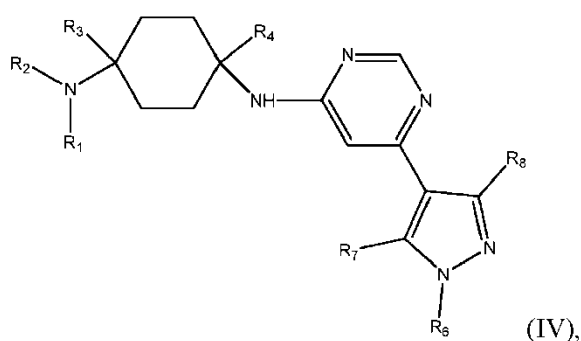
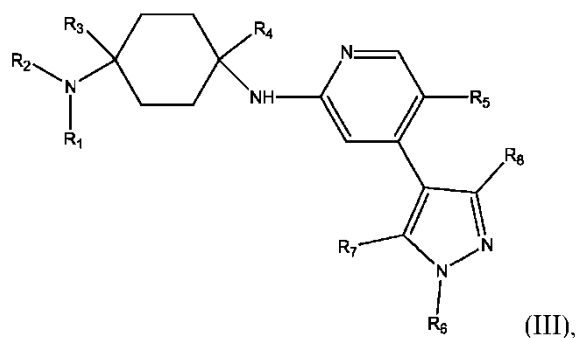
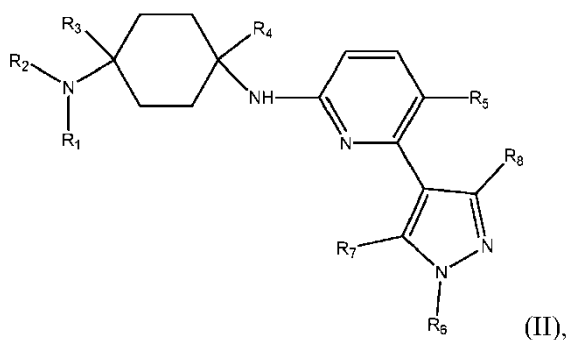
- R₈ se selecciona entre H y haluro; y alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₈ lineal y ramificado y alquino C₂-C₈ lineal y ramificado, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un haluro;
- 5 R₆ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₈ lineal y ramificado, alquino C₂-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₅-C₁₀ y heterociclilo de 4-6 miembros saturado o insaturado; cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y haluro de alquilo C₁-C₅; y
- R₇ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₈ lineal y ramificado y alquino C₂-C₈ lineal y ramificado, cada uno independientemente sustituido por al menos uno de cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y haluro de alquilo C₁-C₅.
- 10 En algunas realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, hidroxilo, éster, éter y amida.
- En otras realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alcoxi C₁-C₅ lineal y ramificado opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, éster y amida.
- 15 En otras realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H y acilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, éster, éter y amida.
- En algunas otras realizaciones, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente entre H y arilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, éster, éter y amida.
- En algunas realizaciones, R₄ es H. En otras realizaciones, R₃ y R₄ son H.
- 20 En otras realizaciones, R₅ es haluro. En algunas realizaciones, R₅ es NH₂. En algunas realizaciones, R₅ es OH.
- En otras realizaciones, R₈ se selecciona entre H, Cl y alquilo C₁-C₄ lineal y ramificado. En otras realizaciones, R₈ es H.
- En algunas realizaciones, al menos uno de R₁ y R₂ es H.
- 25 En algunas realizaciones, R₆ se selecciona de alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₅-C₁₀ y heterociclilo de 4-6 miembros saturado o insaturado; y R₇ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, sustituido por al menos uno de cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y haluro de alquilo C₁-C₅.
- En algunas realizaciones, R₆ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₅-C₁₀ y heterociclilo saturado de 4-6 miembros.
- 30 En otras realizaciones, R₇ es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido por al menos uno de cicloalquilo C₃-C₇ e hidroxilo.
- En algunas realizaciones, R₆ se selecciona entre alquilo lineal o ramificado C₁-C₈ y heterociclilo de 4-6 miembros saturado, insaturado o aromático, cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y CF₃.
- 35 En algunas realizaciones, R₇ es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido por al menos un cicloalquilo C₃-C₇.
- En otras realizaciones, R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que incluye opcionalmente al menos uno de N, O, NH, C=N, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal y ramificado, hidroxilo, haluro y ciano.
- 40 En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros.
- En algunas realizaciones, R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que incluye al menos uno de N y O.
- En realizaciones adicionales, R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo aromático de 4-7 miembros que incluye opcionalmente al menos uno de N y O.
- 45 En otras realizaciones, R₃ y R₄ son H.
- En algunas realizaciones, R₁ o R₂ junto con R₃ y el átomo de carbono y nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que opcionalmente incluye al menos uno de N, NH, O, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal y ramificado, hidroxilo, carbonilo y haluro.

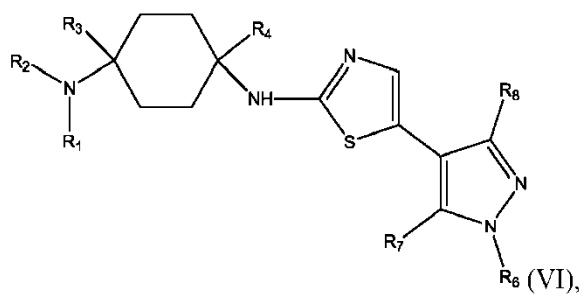
En algunas realizaciones, R_1 o R_2 junto con R_3 y el átomo de carbono y nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que incluye al menos uno de NH, O y C=O.

- 5 En otras realizaciones, n es 1. Cuando n es 1, el anillo al que se refiere es un anillo heteroaromático de seis miembros. En realizaciones adicionales, n es 0. Cuando n es 0, el anillo al que se refiere es un anillo heteroaromático de cinco miembros. En esta realización, cuando n es 0 y, por lo tanto, Y está ausente, X estará directamente conectado al átomo de carbono en un lado y a W en el otro lado.

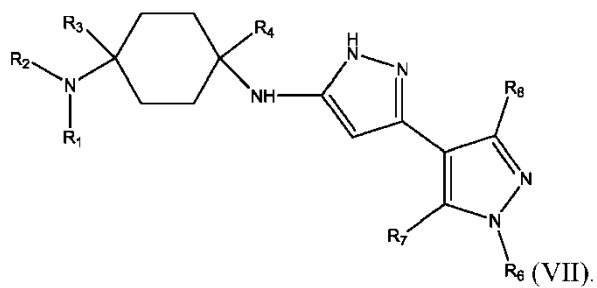
En algunas realizaciones, uno de W , X , Y y Z es N. En realizaciones adicionales, dos de W , X , Y y Z es N. En otras realizaciones, dos de W , X , Y y Z se seleccionan independientemente de NH, N y S. En algunas realizaciones, X se selecciona entre CH, CR_5 y CR_{sc} . En algunas realizaciones, W es N, Z es N y X es CR_{sc} .

- 10 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se selecciona entre los siguientes, en el que R_1 — R_8 son como se definen en este documento arriba:

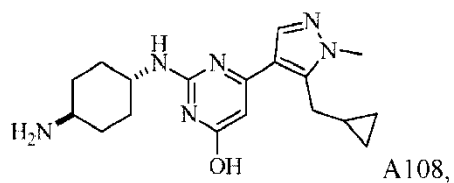
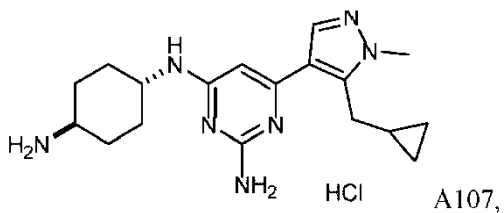
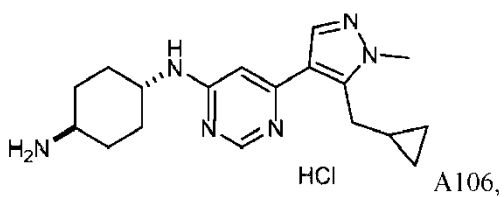
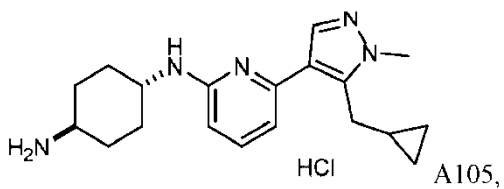
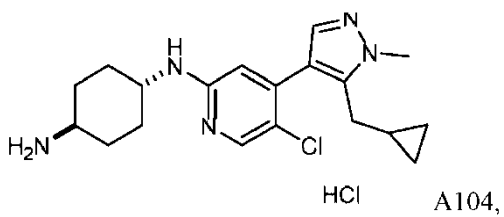


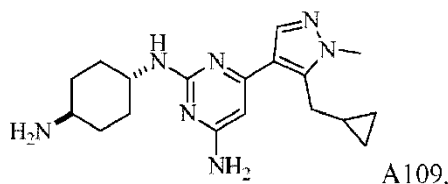


y

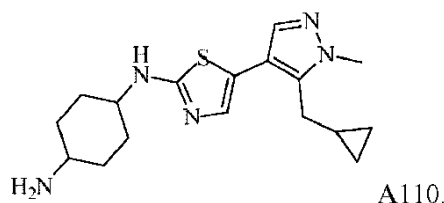


En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se selecciona entre los siguientes:





y



5 El término "alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado" se debe entender que comprende una cadena saturada de hidrocarburo, que puede ser lineal o ramificado, que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

El término "alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado" o "alqueno C₂-C₅ lineal o ramificado" se debe entender que abarca una cadena de hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera en la cadena, que puede ser lineal o ramificado, que comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono o 2, 3, 4, 5 átomos de carbono, respectivamente.

10 El término "alquino C₂-C₈ lineal o ramificado" se debe entender que abarca una cadena de hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera en la cadena, que puede ser lineal o ramificado, que comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

El término "alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado" se debe entender que abarca una unidad estructural —OR₉ en el que R₉ es alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado.

15 El término "haluro" se debe entender que abarca cualquier radical halógeno seleccionado entre -F, -Br, -Cl y -I.

El término "haluro de alquilo C₁-C₅" se debe entender que abarca cualquier cadena de alquilo lineal o ramificado que tenga entre 1 y 5 átomos de carbono sustituida por al menos un radical halógeno seleccionado entre -F, -Br, -Cl e -I, en cualquier punto de la cadena lineal o ramificado. En algunas realizaciones, el haluro de alquilo incluye un halógeno; en otras realizaciones, el haluro de alquilo incluye dos átomos de halógeno (iguales o diferentes); en otras realizaciones, el haluro de alquilo incluye tres átomos de halógeno (iguales o diferentes).

El término "hidroxilo" se debe entender que abarca -OH.

El término "éster" se debe entender que abarca cualquiera de —C(=O)O₁₀ o -OC(=O)R₁₀, en el que R₁₀ es alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado.

25 El término "amida" se debe entender que abarca cualquiera de -C(=O)NR₁₁R₁₂', -NR₁₁C(=O)R₁₂', en el que R₁₁ y R₁₂' son cada uno independientemente H, o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado.

El término "éter" se debe entender que abarca cualquiera de —R₁₃O₁₄' o O₁₅', en el que R₁₃ se selecciona entre alqueno C₁-C₈ lineal o ramificado y R₁₄' y R₁₅' se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado.

30 El término "acilo C₁-C₅ lineal o ramificado" se debe entender que abarca cualquier -C(=O)R₁₆, en el que R₁₆ es alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado.

El término "arilo C₅-C₁₅" se debe entender que abarca cualquier sistema de anillo aromático único o condensado que comprenda de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, pentalenilo, nafatalenilo y antracenilo.

35 El término "heteroarilo C₃-C₇" se debe entender que abarca cualquier sistema de anillo aromático único o condensado que comprenda de 5 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, pirrolinilo, indolinilo, isoindolinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzo[c]tiofenilo, imidazolilo, bencimidazolilo, purinilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, tiasolilo, benzotiazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piromodinilo, quinzolinilo, piridazinilo y cinolinilo.

40 Al referirse a la realización en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros, se debe entender que se refiere a cualquier anillo que se pueda

formar con 4, 5, 6 o 7 miembros, incluido dicho átomo de nitrógeno. Dicho anillo puede estar saturado, es decir, que tiene todos los enlaces sigma, insaturados, es decir, que tiene al menos un doble o al menos un triple enlace o cualquier combinación de los mismos o aromático, es decir, un sistema de anillo que posee carácter aromático, sistema de anillo molecular cíclicamente conjugado con una estabilidad (debido a la deslocalización) significativamente mayor que la de una estructura localizada hipotética (por ejemplo, Estructura Kekulé).

Por ejemplo, dicho anillo se puede seleccionar entre piperidinilo, pirrolidinilo y azetidínulo.

Cuando se hace referencia a las realizaciones en las que R_1 o R_2 junto con R_3 y el átomo de carbono y nitrógeno que están conectados para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros, se debe entender que se refiere a cualquier anillo que se pueda formar con 4, 5, 6 o 7 miembros, incluido dicho átomo de nitrógeno. Este anillo forma un sistema de dos anillos espiro con el anillo ciclohexilo en el esqueleto del compuesto de fórmula I. Dicho anillo puede estar saturado, es decir, con todos los enlaces sigma, o insaturados, es decir, que tiene al menos un doble o al menos un triple enlace o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el anillo es un anillo aromático.

El término "cicloalquilo C_5-C_{10} " o el término "cicloalquilo C_3-C_7 " se debe entender que abarca un anillo de hidrocarburo saturado (es decir, el anillo que contiene solo enlaces sigma entre sus miembros) que comprende 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono o 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, respectivamente.

El término "heterociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-6 miembros" se debe entender que abarca un anillo saturado (es decir, el anillo que contiene solo enlaces sigma entre sus miembros), insaturado o aromático (es decir, el anillo que contiene al menos un doble enlace o al menos un triple enlace o cualquier combinación de los mismos) que contiene 4, 5 o 6 miembros al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre N, O, S y P.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en este documento significa que los grupos en cuestión no están sustituidos o están sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros quirales, o pueden ser capaces de existir de otro modo como dos enantiómeros o varios diastereómeros. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de esta invención también incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente. Los compuestos de esta invención incluyen también mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros purificados o mezclas enriquecidas en diastereómeros.

La invención también incluye cualquier sal de un compuesto de fórmula (I), en la que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, en la que un compuesto de la invención tiene una carga neta (positiva o negativa) y al menos un contraión (que tiene un contador carga negativa o positiva) para formar dicha sal. La frase "sal (es) farmacéuticamente aceptable (s)" como se usa en este documento significa aquellas sales de compuestos de la invención que son seguras y efectivas para uso farmacéutico en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencensulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, las sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Determinados compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Las sales básicas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y dietanolamina. Para obtener una revisión sobre las sales farmacéuticamente aceptables, consulte Berge et al., J. Pharm. Soc. 1977, 66:1-19.

En algunas realizaciones, el compuesto es una sal de clorhidrato. En otras realizaciones, el compuesto es una sal monoclóridrato. En otras realizaciones, es una sal diclorhidrato.

La invención proporciona además una composición que comprende al menos un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención mezclado con auxiliares farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de las mismas.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas apropiadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) o administración a través de un implante. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia.

Tales métodos incluyen la etapa de asociar compuestos de la invención o combinaciones de los mismos con cualquier agente auxiliar. El agente o agentes auxiliares, también denominados ingrediente o ingredientes auxiliares, incluyen los convencionales en la técnica, tales como portadores, cargas, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y agentes humectantes.

- 5 Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración oral se pueden presentar como unidades de dosificación discretas tales como píldoras, comprimidos, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo también se puede presentar en forma de bolo o pasta. Las composiciones se pueden procesar adicionalmente en un supositorio o enema para administración rectal.

- 10 La invención incluye además una composición farmacéutica, como se describe anteriormente en este documento, en combinación con material de envasado, incluyendo instrucciones para el uso de la composición para un uso como se describe anteriormente en este documento.

- 15 Para la administración parenteral, las composiciones apropiadas incluyen inyecciones estériles acuosas y no acuosas. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo viales y ampollas sellados, y se pueden almacenar en un estado liofilizado (liofilizado) que requiere solo la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo agua, antes de usar. Para administración transdérmica, por ejemplo, se pueden contemplar geles, parches o aerosoles. Las composiciones o formulaciones apropiadas para administración pulmonar, por ejemplo, mediante inhalación nasal incluyen polvos finos o nieblas que se pueden generar por medio de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

- 20 La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto terapéutico o nutricional que se va a alcanzar y pueden variar con la fórmula particular, la vía de administración y la edad y condición del sujeto individual al que se le administra la composición.

- 25 El término "tratamiento" o "terapia" como se usa en este documento significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, trastorno o afección. El término pretende incluir el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, la mitigación o el alivio de síntomas y complicaciones y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

- 30 Se debe entender que los intervalos de dosificación establecidos anteriormente son únicamente a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de esta invención. La cantidad terapéuticamente eficaz para cada compuesto activo puede variar con factores que incluyen pero no se limitan a la actividad del compuesto usado, la estabilidad del compuesto activo en el cuerpo del paciente, la gravedad de las condiciones que se van a aliviar, el peso total del paciente tratado, la vía de administración, la facilidad de absorción, distribución y excreción del compuesto activo por el cuerpo, la edad y la sensibilidad del paciente que se va a tratar, y similares, como resultará evidente para un experto en la materia. La cantidad de administración se puede ajustar a medida que los diversos factores cambian con el tiempo.

- 35 Para la administración oral, los compuestos activos se pueden incorporar en una formulación que incluye portadores farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, gelatina, celulosa, goma de tragacanto), excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de silicio), agentes disgregantes (*por ejemplo*, alginato, Primogel y almidón de maíz) y agentes edulcorantes o aromatizantes (*por ejemplo*, glucosa, sacarosa, sacarina, salicilato de metilo y menta). La formulación se puede administrar por vía oral en forma de cápsulas de gelatina o comprimidos preparados por compresión. Las cápsulas y comprimidos se pueden preparar mediante cualquier técnica convencional. Las cápsulas y comprimidos también se pueden recubrir con diversos recubrimientos conocidos en la técnica para modificar los aromas, sabores, colores y formas de las cápsulas y comprimidos. Además, también se pueden incluir en las cápsulas portadores líquidos tales como aceite graso.

- 45 Las formulaciones orales apropiadas también pueden estar en forma de suspensión, jarabe, goma de mascar, oblea, elixir y similares. Si se desea, también se pueden incluir agentes convencionales para modificar aromas, sabores, colores y formas de las formas especiales. Además, para una administración conveniente mediante sonda de alimentación enteral en pacientes que no pueden tragar, los compuestos activos se pueden disolver en un vehículo de aceite vegetal lipófilo aceptable, tal como aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cártamo.

- 50 Los compuestos activos también se pueden administrar por vía parenteral en forma de solución o suspensión, o en forma liofilizada capaz de convertirse en una forma de solución o suspensión antes de su uso. En tales formulaciones, se pueden usar diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables tales como agua estéril y solución reguladora salina fisiológica. Se pueden incluir otros disolventes, reguladores de pH, estabilizantes, agentes antibacterianos, surfactantes y antioxidantes convencionales. Por ejemplo, los componentes útiles incluyen cloruro de sodio, acetatos, citratos o reguladores de fosfatos, glicerina, dextrosa, aceites fijados, metilparabenos, polietilenglicol, propilenglicol, bisulfato de sodio, alcohol bencílico, ácido ascórbico y similares. Las formulaciones parenterales se pueden almacenar en cualquier recipiente convencional, tal como viales y ampollas.

- Las vías de administración tópica incluyen aplicaciones nasales, bucales, mucosas, rectales o vaginales. Para la administración tópica, los compuestos activos se pueden formular en lociones, cremas, ungüentos, geles, polvos, pastas, pulverizadores, suspensiones, gotas y aerosoles. De este modo, se pueden incluir en las formulaciones uno o más agentes espesantes, humectantes y agentes estabilizantes. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, sorbitol, goma xantana, vaselina, cera de abejas o aceite mineral, lanolina, escualeno y similares. Una forma especial de administración tópica es la administración mediante un parche transdérmico. Se describen métodos de preparación de parches transdérmicos, por ejemplo, en Brown, et al., Ann. Rev. Med. 1988, 39:221-229.
- La implantación subcutánea para la liberación sostenida de los compuestos activos también puede ser una vía de administración apropiada. Esto implica procedimientos quirúrgicos para implantar un compuesto activo en cualquier formulación apropiada en un espacio subcutáneo, por ejemplo, debajo de la pared abdominal anterior. Véase, por ejemplo, Wilson et al., J. Clin. Psych. 1984, 45:242-247. Los hidrogeles se pueden usar como portador para la liberación sostenida de los compuestos activos. Los hidrogeles son generalmente conocidos en la técnica. Por lo general, se fabrican reticulando polímeros biocompatibles de alto peso molecular en una red, que se hincha en agua para formar un material similar a un gel. En algunos casos, los hidrogeles son biodegradables o biosorbibles. Para los propósitos de esta invención, pueden ser útiles los hidrogeles hechos de polietilenglicoles, colágeno o poli(ácido glicólico-co-L-láctico). Véase, por ejemplo, Phillips et al., J. Pharmaceut. Sci. 1984, 73:1718-1720.
- La invención proporciona además un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente para su uso en terapia. La invención proporciona además un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente para su uso como medicamento.
- La invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en la inhibición de y al menos una de caseína quinasa I (CKI) y quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK1).
- La invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en la inhibición de la caseína quinasa I (CKI).
- La invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en la inhibición de la quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK1).
- La invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en la inducción de una respuesta antitumoral. En algunas realizaciones, dicha respuesta antitumoral comprende una respuesta de inmunoterapia contra el cáncer.
- La invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en el tratamiento de una afección, síntoma o enfermedad asociada con una afección maligna.
- En algunas realizaciones, dicha afección maligna es cáncer. En otras realizaciones, la afección maligna se selecciona entre neoplasias malignas hematológicas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mieloide aguda (AML), melanoma, cáncer de mama ER negativo, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL) y cáncer de cabeza y cuello.
- En algunas realizaciones, dicho cáncer tiene WT p53.
- La invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en el tratamiento del cáncer que tiene WT p53, en el que dicha WT p53 es un biomarcador de la eficacia de dicho compuesto. En algunas realizaciones, dicho cáncer se selecciona entre mieloma múltiple, leucemia, melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer colorrectal y cualquier combinación de los mismos.
- La invención proporciona además un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en la inducción de la respuesta de inmunoterapia del cáncer.
- La invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones en este documento anteriormente, para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio e inmunológico que incluye una afección, síntoma o enfermedad asociada con el mismo.
- El término "Caseína quinasa I" se debe entender que abarca una familia de proteínas quinasas que son enzimas selectivas de serina/treonina que funcionan como reguladores de las rutas de transducción de señales en la mayoría de los tipos de células eucariotas. Las isoformas de CK1 están implicadas en la señalización de Wnt, los ritmos circadianos, el transporte nucleocitoplasmático de factores de transcripción, la reparación del ADN, la activación de p53 y la transcripción del ADN.

El término "Quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1" se debe entender que abarca una enzima codificada por el gen IRAK1 que se encontró que es un importante regulador aguas arriba de la ruta NF-κB implicada en rutas de enfermedad de neoplasias malignas hematológicas, tales como mieloma múltiple, MDS, leucemia y linfoma, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, trastornos inflamatorios e inmunológicos y otros.

- 5 Al referirse a la "inhibición" de dicha enzima, se debe entender que abarca cualquier disminución cualitativa o cuantitativa en la actividad de dicha enzima debido a la unión directa o indirecta de al menos un compuesto de la invención a dicha enzima.

El término "respuesta antitumoral inducida" se debe entender que abarca cualquier quimioterapia cualitativa o cuantitativa de tumores cancerosos.

- 10 El término "respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer" se debe entender que abarca cualquier inducción de inmunoterapia del cáncer cualitativa o cuantitativa del propio sistema inmunológico del sujeto para combatir las células cancerosas. Por lo general, las inmunoterapias se pueden clasificar como activas, pasivas o híbridas (activas y pasivas), y están diseñadas para aprovechar el hecho de que las células cancerosas a menudo tienen moléculas en su superficie que pueden ser detectadas por el sistema inmunológico de un sujeto, conocido como antígenos asociados a tumores (TAA); a menudo son proteínas u otras macromoléculas (por ejemplo, carbohidratos). La inmunoterapia activa indica al sistema inmunológico que ataque las células tumorales dirigiéndose a los TAA. Las inmunoterapias pasivas mejoran las respuestas antitumorales existentes.

- 20 Al referirse a "trastornos inflamatorios e inmunitarios" se debe entender que se relaciona con cualquier tipo de trastorno (incluyendo afecciones, síntomas y enfermedades asociadas con los mismos) que sean tratables con inhibidores de quinasa asociados al receptor de interleucina-1. Se ha demostrado, por ejemplo, que IRAK1 es un elemento indispensable de las rutas de IL-R y TLR que puede regular los niveles anormales de citocinas y, por lo tanto, se puede emplear para controlar trastornos inmunológicos e inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, gota, asma y cáncer (Bahia et al., Cell. Signal. 2015, 27:1039-55).

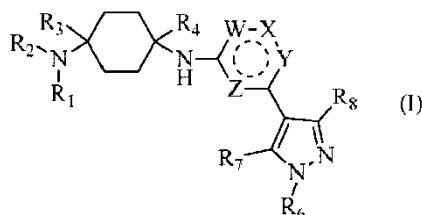
- 25 Breve descripción de los dibujos

Con el fin de comprender mejor el tema que se describe en este documento y para ejemplificar cómo se puede llevar a cabo en la práctica, ahora se describirán realizaciones, a modo de ejemplo no limitativo únicamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 30 La figura 1 muestra el análisis de respuesta a la dosis en células RKO. Las células RKO se incubaron durante 16 horas a 37 °C con las concentraciones indicadas de los compuestos, o con el vehículo (DMSO) solo (-) y se analizaron mediante Western Blot. Se muestran las señales de Western Blot de β-catenina y estabilización y fosforilación de p53 de H2AX (γH2AX), un marcador de daño en el ADN.

Descripción detallada de realizaciones

En este documento se describe un compuesto de fórmula I':



- 35 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que:

- 40 R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo, heterociclilo, —C(O)R^{1a}, —C(O)OR^{1a}, —C(O)NR^{1b}R^{1c}, —C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, —OR^{1a}, —OC(O)R^{1a}, —OC(O)OR^{1a}, —OC(O)NR^{1b}R^{1c}, —OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, —OS(O)R^{1a}, —OS(O)₂R^{1a}, —OS(O)NR^{1b}R^{1c}, —OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, —NR^{1b}R^{1c}, —NR^{1a}C(O)R^{1d}, —NR^{1a}C(O)O^{1d}, —NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, —NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, —NR^{1a}S(O)R^{1d}, —NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, —NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, —NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, —S(O)R^{1a}, —S(O)₂R^{1a}, —S(O)NR^{1b}R^{1c}, o —S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman heteroarilo o heterociclilo;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, deuterio, halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo o heterociclilo; o R₁ y R₃ junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están conectados forman heterociclilo;

W, X, Y y Z son cada uno independientemente CRsa o N, siempre que, cuando W y Z sean cada uno N, al menos uno de X e Y sea N; o

W, X y Z son cada uno independientemente CRsa, NR_{5b}, N, O o S; e Y es un enlace;

5 cada R_{5a} es independientemente H, deuterio, halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

10 cada R_{5b} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

15 R₆ es H, deuterio, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

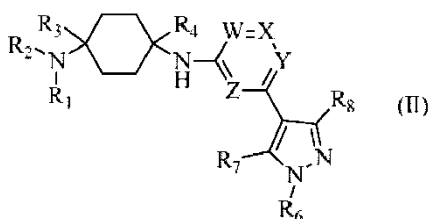
20 R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, deuterio, halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; y

25 cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo o heterociclilo; o R^{1a} y R^{1c} junto con los átomos de C y N a los que están unidos forman heterociclilo;

30 en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q, donde cada Q se selecciona independientemente de (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está además opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y S(O)₂NR^bR^c, en el que cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente (i) hidrógeno o deuterio; (ii) alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a;

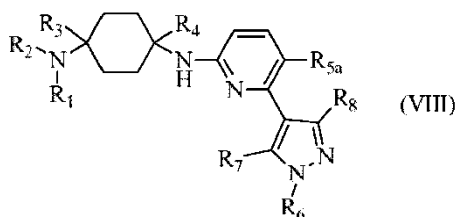
35 en el que cada Q^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) en el que alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en el que cada R^e, R^f, R^g y R^h es independientemente (i) hidrógeno o deuterio; (ii) alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₅, aralquilo C₇-C₁₆, heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo.

En otras realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula II:



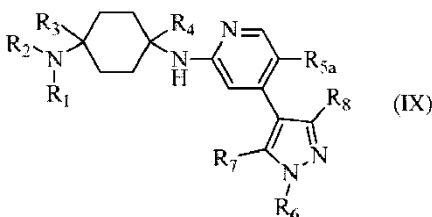
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula VIII:



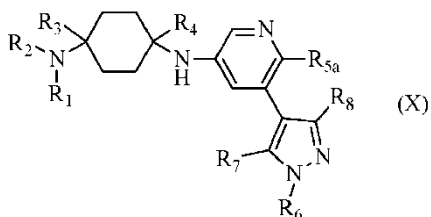
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula IX:



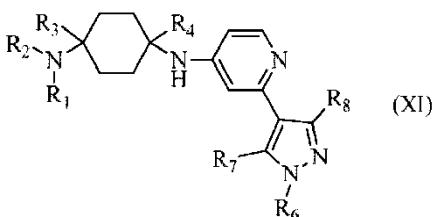
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula X:



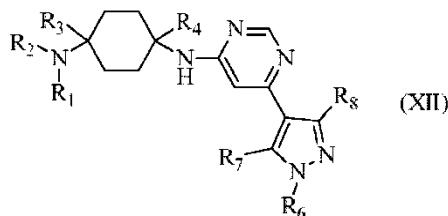
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XI:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

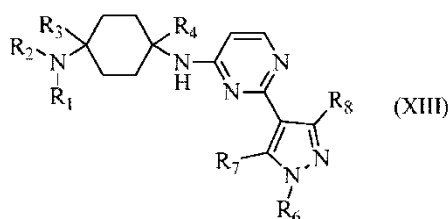
En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XII:



5

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

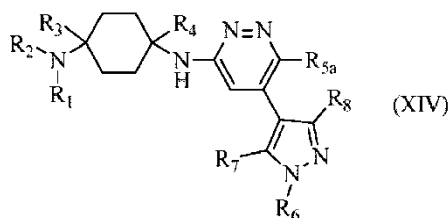
En otras realizaciones, el compuesto tiene la siguiente fórmula general XIII:



10

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

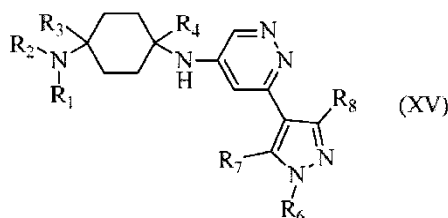
En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XIV:



15

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

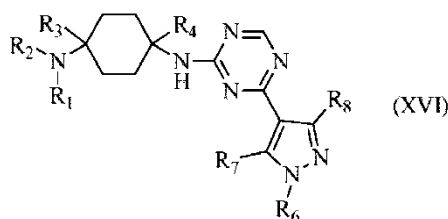
En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XV:



20

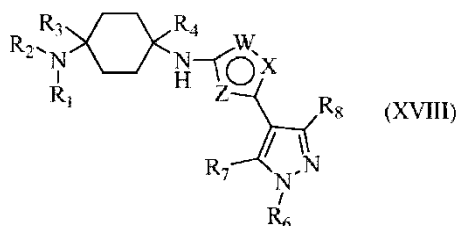
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XVI:



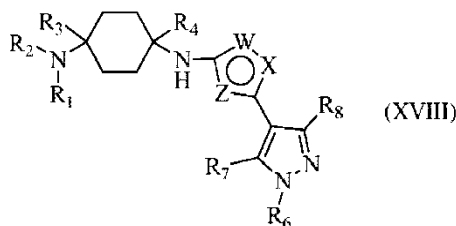
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XVIII:



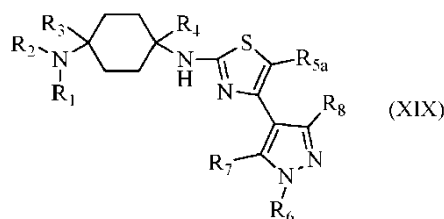
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XVIII:



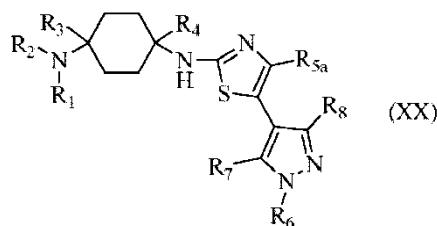
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XIX:



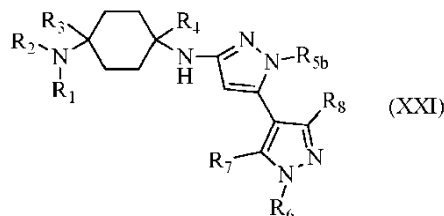
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XX:



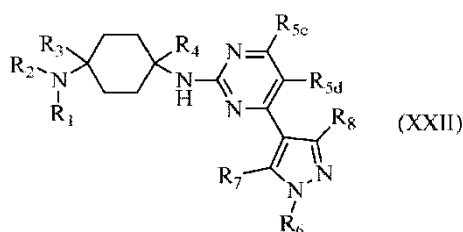
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XXI:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

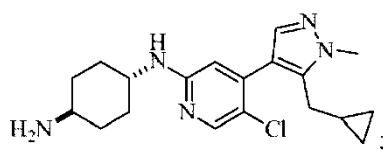
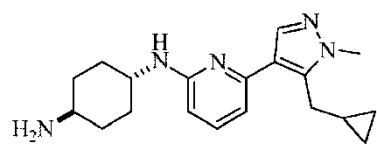
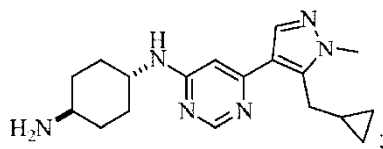
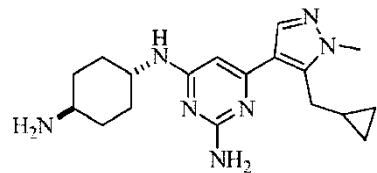
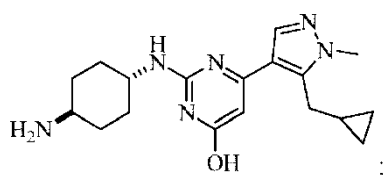
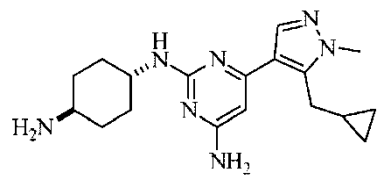
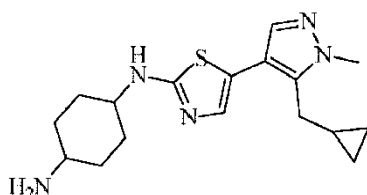
En otras realizaciones, el compuesto tiene la fórmula XXII:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, una mezcla de dos o más tautómeros, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

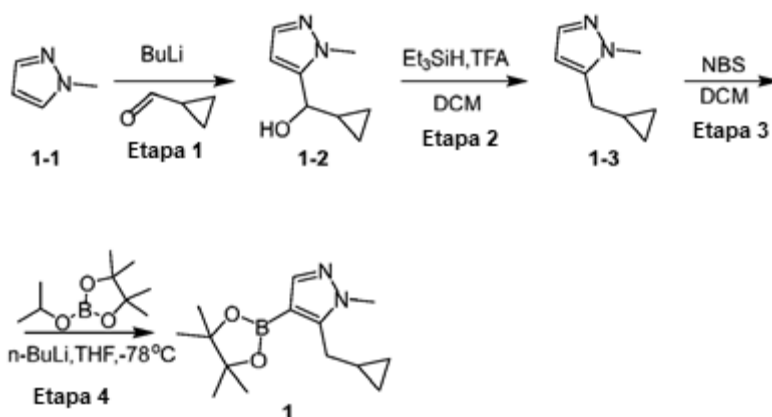
En algunas realizaciones, Y es CRsa o N. En otras realizaciones, Y es CRsa. En realizaciones adicionales, R_{5a} es H, deuterio o halo. En otras realizaciones, R_{5a} es H, deuterio, flúor o cloro. En otras realizaciones, Y es N. En otras realizaciones, W es CRsa. En otras realizaciones, R_{5a} es H o deuterio. En otras realizaciones, W es N. En otras realizaciones, X es CRsa. En otras realizaciones, R_{5a} es H, deuterio o amino. En otras realizaciones, X es N. En otras realizaciones, Z es CRsa. En otras realizaciones, R_{5a} es H o deuterio. En otras realizaciones, Z es N. En algunas realizaciones, Y es un enlace. En algunas realizaciones, W es CRsa. En algunas realizaciones, R_{5a} es H o deuterio. En algunas realizaciones, W es NR_{5b}. En algunas realizaciones, R_{5b} es H o deuterio. En algunas realizaciones, W es N. En algunas realizaciones, W es O. En algunas realizaciones, W es S. En algunas realizaciones, X es CRsa. En algunas realizaciones, R_{5a} es H o deuterio. En algunas realizaciones, X es NR_{5b}. En algunas realizaciones, R_{5b} es H o deuterio. En algunas realizaciones, X es N. En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, Z es CRsa. En algunas realizaciones, Z es NR_{5b}. En algunas realizaciones, Z es N. En algunas realizaciones, Z es O. En algunas realizaciones, Z es S. En otras realizaciones, R₁ es H, deuterio, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q, —C(O)R^{1a}, o —C(O)O^{1a}. En otras realizaciones, R₁ es H. En otras realizaciones, R₂ es H, deuterio, C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q, —C(O)R^{1a}, o —C(O)O^{1a}. En otras realizaciones, R₂ es H. En otras realizaciones, R₃ es H. En otras realizaciones, R₄ es H. En otras realizaciones, R₆ es H, deuterio, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₁₀ o heterociclilo; en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Q. En otras realizaciones, R₆ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₁₀ o heterociclilo de 4-6 miembros; cada uno de los cuales está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos Q. En otras realizaciones, R₆ es alquilo C₁-C₈, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En otras realizaciones, R₆ es metilo. En otras realizaciones, R₇ es (i) H o deuterio; o (ii) alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo Ci-Cs, arilo C₆-C₁₅, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En otras realizaciones, R₇ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En otras realizaciones, R₇ es alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más de cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₅, heteroarilo y heterociclilo. En otras realizaciones, R₇ es cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₈. En otras realizaciones, R₇ es ciclopropilmetilo. En otras realizaciones, R₈ es H.

En otras realizaciones, un compuesto se selecciona entre:

**A104****A105****A106****A107****A108****A109****A110**

- 5 y los tautómeros, mezclas de dos o más tautómeros y las variantes isotópicas de los mismos; y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplo 1: Síntesis de 5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1)



- 10 Etapa 1: Ciclopropil(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (1-2): A una solución del compuesto N-metilpirazol (1-1, 8.00 g, 97.44 mmol, 1.00 eq) en THF (160 mL) se le agregó gota a gota n-BuLi (2.5 M, 46.77 mL, 1.20 eq) a -78 °C. Después de 1 h a -78 °C, se agregó gota a gota una solución de ciclopropanocarbaldéido (8.20 g, 116.93 mmol, 1.20 eq) en THF (80 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C, durante 16 h, se vertió en NH₄Cl acuoso (300 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) para dar el compuesto 1-2 (12.00 g, 78.85 mmol, 80.9 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS: RT = 0.118 min, *m/z* 153.1 [M+H]⁺.

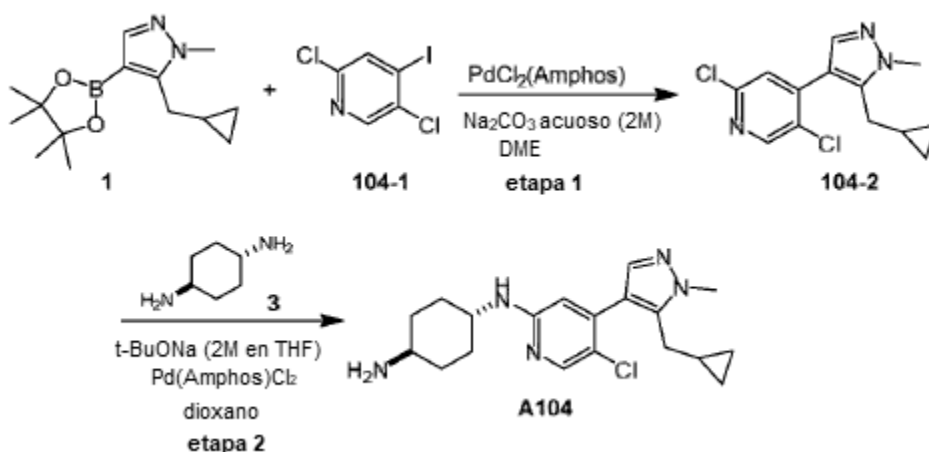
Etapa 2: 5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol (1-3): Una mezcla del compuesto 1-2 (9.00 g, 59.14 mmol, 1.00 eq), TFA (40.46 g, 354.84 mmol, 26.27 mL, 6.00 eq) y Et₃SiH (41.26 g, 354.84 mmol, 56.52 mL, 6.00 eq) en DCM (900

mL) se agitó a 40 °C, durante 36 h. La mezcla se ajustó a pH = 8 con NaHCO₃ acuoso y separados. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (condición básica) para dar el compuesto 1-3 (2.10 g, 15.42 mmol, rendimiento del 26.1 %) como un aceite de color marrón oscuro. LCMS: RT = 0.565 min, *m/z* 137.1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-Bromo-5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol (1-4): A una solución del compuesto 1-3 (2.10 g, 15.42 mmol, 1.00 eq) en DCM (21 mL) se agregó NBS (3.02 g, 16.96 mmol, 1.10 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C, durante 2 h, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) para dar el compuesto 1-4 (3.00 g, 13.95 mmol, rendimiento del 90.5 %) como un aceite de color amarillo. LCMS: RT = 0.784 min, *m/z* 217.1 [M+H]⁺ ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.65-2.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.55-0.51 (m, 2H), 0.29-0.25 (m, 2H).

Etapa 4: 5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1): A una solución del compuesto 1-4 (3.00 g, 13.95 mmol, 1.00 eq) en THF (60 mL) se le agregó gota a gota n-BuLi (2 M, 10.46 mL, 1.50 eq) a -78 °C. Después de 30 min, una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.19 g, 27.90 mmol, 2.00 eq) en THF (6 mL). La mezcla resultante se calentó a 20 °C y se agitó durante 0.5 h, se diluyó con NH₄Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) para dar el compuesto 1 (3.30 g, 11.40 mmol, rendimiento del 81.7 %, pureza del 90.5 %) como un aceite incoloro. LCMS: RT = 0.801 min, *m/z* 263.2 [M+H]⁺ ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.67 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.82-2.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 12H), 0.92-0.90 (m, 1H), 0.45-0.42 (m, 2H), 0.29-0.27 (m, 2H).

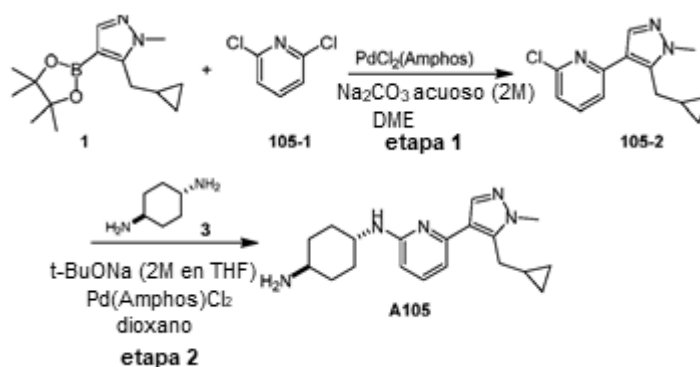
Ejemplo 2: Síntesis de (1*r*,4*r*)-N1-(5-cloro-4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (A104)



Etapa 1: 2,5-dicloro-4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (104-2): A una mezcla de 2,5-dicloro-4-yodopiridina (104-1, 523.13 mg, 1.91 mmol, 1.00 eq) y compuesto 1 (500.8 mg, 1.91 mmol, 1.0 eq) en DME (10 mL) se le agregaron Na₂CO₃ (2 M, 2.87 mL, 3.00 eq) y Bis (di-*tert*-butil (4-dimetilaminofenil) fosfina) dicloro paladio (II) (67.62 mg, 95.50 μmol, 67.62 μL, 0.05 eq). La mezcla resultante se agitó a 80 °C, durante 2 h bajo nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el 104-2 (200 mg, 659.3 μmol, 34.5 % de rendimiento, 93.0 % de pureza) como un aceite de color amarillo. LCMS: RT = 0.825 min, *m/z* 282.0 [M+H]⁺.

Etapa 2: (1*r*, 4*r*)-N1-(5-Cloro-4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-il) ciclohexano-1,4-diamina (A104): A una mezcla de 104-2 (180.00 mg, 637.91 μmol, 1.00 eq) y (1*r*, 4*r*)-ciclohexano-1,4-diamina (145.69 mg, 1.28 mmol, 2.00 eq) en dioxano (2.70 mL) se le agregó *t*-BuONa (2 M, 956.87 μL, 3.00 eq) y Bis (di-*tert*-butil (4-dimetilaminofenil) fosfina) dicloropaldio (II) (32.69 mg, 63.79 μmol, 0.10 eq). La mezcla se agitó a 90 °C, durante 12 h bajo nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el A104 (50 mg, 125.4 μmol, 19.7 % de rendimiento, 99.4 % de pureza, HCl) como un sólido de color blanco. LCMS: RT = 2.309 min, *m/z* 360.1 [M+H]⁺ ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.80-2.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.22-2.14 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.14-0.12 (m, 2H).

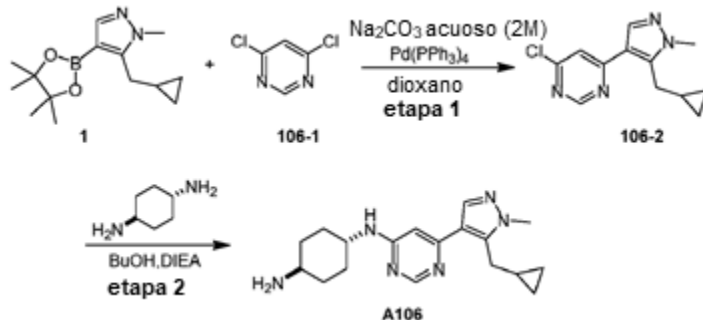
Ejemplo 3: Síntesis de (1*r*,4*r*)-N1-(6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (A105)



Etapa 1: 2-Cloro-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (105-2): A una solución de 2,6-dicloropiridina (562 mg, 3.81 mmol, 1.00 eq) y compuesto 1 (1.00 g, 3.81 mmol, 1.0 eq) en DME (20 mL) se le agregó Na_2CO_3 (2 M, 5.72 mL, 3.00 eq) y Bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (134.89 mg, 190.5 μmol , 134.89 μL , 0.05 eq). La mezcla se agitó a 80 °C, durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el 105-2 (500 mg, 1.32 mmol, 34.6 % de rendimiento, 74.5 % de pureza) como un aceite de color amarillo. LCMS: RT = 0.835 min, m/z 248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: (1r, 4r)-N1-(6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (A105): A una solución de 105-2 (400.00 mg, 1.61 mmol, 1.00 eq) y (1r,4r)-ciclohexano-1,4-diamina (275.77 mg, 2.42 mmol, 1.50 eq) en dioxano (8 mL) se le agregó *t*-BuONa (2 M, 2.42 mL, 3.00 eq) y Bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (82.50 mg, 161.00 μmol , 0.10 eq). La mezcla se agitó a 90 °C, durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC preparativa para dar el A105 (120 mg, 331.25 μmol , rendimiento del 20.6 %, pureza del 99.9 %, HCl) como un sólido de color amarillo. LCMS: RT = 2.164 min, m/z 326.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $^1\text{HRMN}$ (MeOD, 400 MHz): δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.10-7.08 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, J = 6.4Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H), 0.95-0.93 (m, 1H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.18-0.16 (m, 2H).

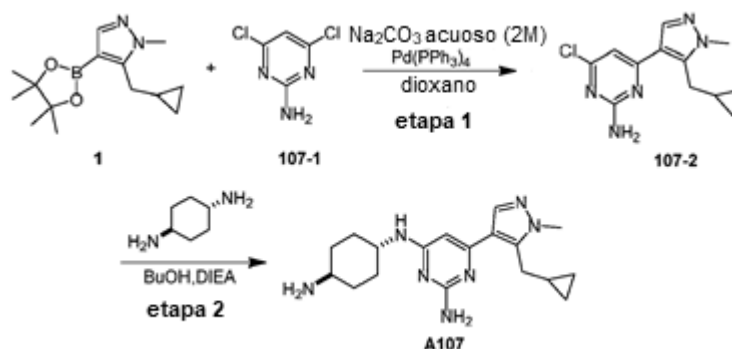
Ejemplo 4: Síntesis de (1r,4r)-N1-(6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)ciclohexano-1,4-diamina (A106)



Etapa 1: 4-Cloro-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidina (106-2): A una solución de 4,6-dicloropirimidina (284.5 mg, 1.91 mmol, 1.00 eq) y compuesto 1 (500.0 mg, 1.91 mmol, 1.00 eq) en dioxano (10 mL) se le agregó Na_2CO_3 (2 M, 5.73 mL, 6.00 eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (110.4 mg, 95.5 μmol , 0.05 eq). La mezcla se agitó a 90 °C, durante 2 h bajo nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el 106-2 (200.00 mg, 562.9 μmol , 29.5 % de rendimiento, 70 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS: RT = 0.784 min, m/z 249.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: (1r,4r)-N1-(6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)ciclohexano-1,4-diamina (A106): A una solución del compuesto 106-2 (180.0 mg, 723.73 μmol , 1.00 eq) en BuOH (1.8 mL) se le agregaron (1r,4r)-ciclohexano-1,4-diamina (165.3 mg, 1.45 mmol, 2.00 eq) y DIEA (374.1 mg, 505.59 μL , 4.00 eq). La mezcla se agitó a 120 °C, durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC preparativa para dar el A106 (30.00 mg, 82.67 μmol , 11.4 % de rendimiento, 100 % de pureza, HCl) como un sólido de color amarillo. LCMS: RT = 1.231 min, m/z 327.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $^1\text{HRMN}$ (MeOD, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.02-1.00 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.26-0.22 (m, 2H).

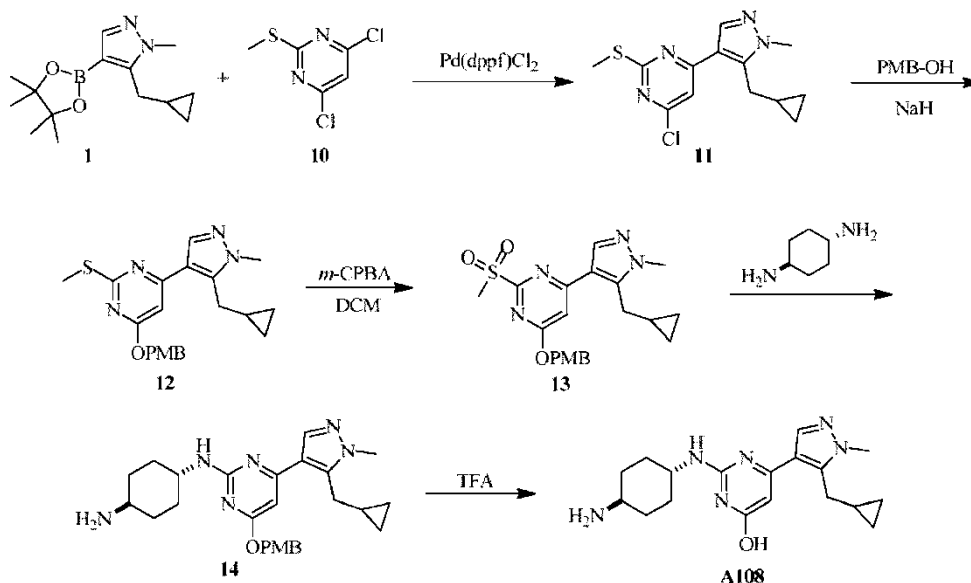
Ejemplo 5: Síntesis de N4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4-diamina (A107)



Etapa 1: 4-Cloro-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (107-2): A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (313.22 mg, 1.91 mmol, 1.00 eq) y compuesto 1 (500.00 mg, 1.91 mmol, 1.00 eq) en dioxano (1.0 mL) se le agregó Na₂CO₃ (2 M, 5.73 mL, 6.00 eq) y Pd(PPh₃)₄ (110.36 mg, 95.50 μmol, 0.05 eq). La mezcla se agitó a 90 °C, durante 2 h bajo nitrógeno, se enfrió a ta, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el 107-2 (220.00 mg, 458.8 μmol, 24.0 % de rendimiento, 55 % de pureza) como un sólido de color amarillo. LCMS: RT = 0.724 min, *m/z* 264.0 [M+H]⁺.

Etapa 2: N4-((1R,4R)-4-Aminociclohexil)-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina (A107): A una solución del compuesto 5-2 (180.0 mg, 682.52 μmol, 1.00 eq) en BuOH (1.8 mL) se le agregaron (1R,4R)-ciclohexano-1,4-diamina (155.87 mg, 1.37 mmol, 2.00 eq) y DIEA (352.84 mg, 476.80 μL, 4.00 eq). La mezcla se agitó a 120 °C, durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC preparativa para dar el A107 (40.00 mg, 93.86 μmol, 13.7 % de rendimiento, 97.2 % de pureza, 2HCl) como un sólido de color amarillo. LCMS: RT = 2.140 min, *m/z* 342.2 [M+H]⁺ ¹HRMN (MeOD, 400 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.19-2.12 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.00-0.99 (m, 1H), 0.56-0.53 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis de 2-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino)-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-ol (A108)



Etapa 1: 4-cloro-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio) pirimidina (11): A una solución del compuesto 1 (1.00 g, 3.81 mmol, 1.0 eq) en dioxano (20 mL) se agregó el compuesto 10 (743 mg, 3.81 mmol, 1.0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (139.39 mg, 190 μmol, 0.05 eq), y Na₂CO₃ (2 M, 3.81 mL, 2.0 eq) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C, durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EA = 4: 1, R_f = 0.4) para dar el compuesto 11 (600 mg, 1.49 mmol, 39 % de rendimiento, 73 % de pureza). LCMS: RT = 0.894 min, *m/z* 295.0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidina (12): A una solución de PMB-OH (327 mg, 2.36 mmol, 294 μL, 1.2 eq) en DMF (6 mL) se le agregó NaH (102 mg, 2.56 mmol, 60 % de pureza, 1.3 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó gota a gota el compuesto 11 (580 mg, 1.97 mmol, 1.0 eq) en THF (1.50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C, durante 15 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas se

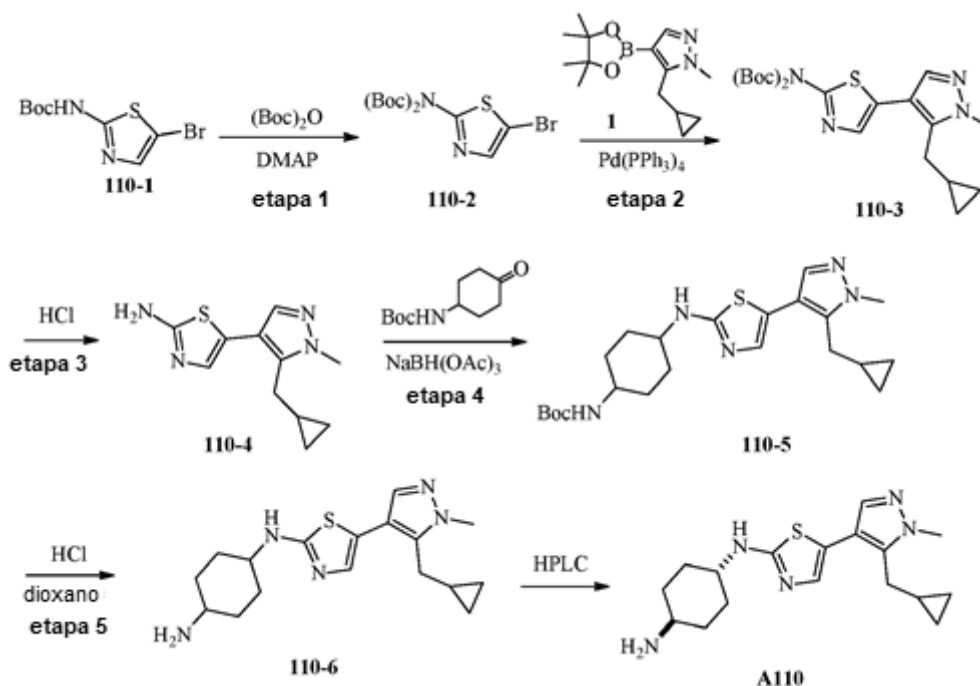
concentraron y purificaron mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1~5:1) para dar el compuesto 12 (140 mg, 236 μ mol, 12 % de rendimiento, 67 % de pureza). LCMS: RT = 0.984 min, m/z 397.0 $[M+H]^+$; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 5H), 3.19-3.18 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 1H), 0.50-0.45 (m, 2H), 0.28-0.25 (m, 2H).

Etapa 3: 4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidina (13): A una solución del compuesto 12 (130 mg, 328 μ mol, 1.0 eq) en DCM (2.6 mL) se le agregó m-CPBA (177 mg, 820 μ mol, 80 % de pureza, 2.5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C, durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa NaHCO_3 (10 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (PE:EA = 1:1, R_f = 0.4) para dar el compuesto 13 (80 mg, 170 μ mol, 52 % de rendimiento, 91 % de pureza). LCMS: RT = 0.856 min, m/z 429.0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (1*r*,4*r*)-*N'*-(4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (14): A una solución del compuesto 13 (80 mg, 187 μ mol, 1.0 eq) en dioxano (1.2 mL) se le agregó *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (85 mg, 747 μ mol, 4.0 eq). La mezcla se agitó a 120 °C, durante 2 horas con microondas. La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto 14 (100 mg, en bruto), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: RT = 0.761 min, m/z 463.3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 2-(((1*r*,4*r*)-4-Aminociclohexil)amino)-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-4-ol (A108): La mezcla del compuesto 14 (100 mg, 216 μ mol, 1.0 eq) en TFA (2 mL) se agitó a 15 °C, durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto A108 (20 mg, 57 μ mol, 26 % de rendimiento, 98 % de pureza). LCMS: RT = 2.668 min, m/z 343.2 $[M+H]^+$; $^1\text{HRMN}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.18-3.17 (m, 1H), 3.0 (s, 2H), 2.23-2.14 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 4H), 1.03 (s, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.27-0.23 (m, 2H).

Ejemplo 7: Síntesis de (1*r*,4*r*)-*N'*-(5-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (A110)



Etapa 1: *Tert*-butil (*tert*-butoxicarbonil)-(5-bromotiazol-2-il) carbamato (110-2): A una solución de *tert*-butil (5-bromotiazol-2-il) carbamato (0.5 g, 1.79 mmol, 1.0 eq) en THF (20 mL) se le agregó di-*tert*-butil dicarbonato (0.39 g, 1.79 mmol, 1.0 eq) y DMAP (0.1 g, 0.9 mmol 0.5 eq). La mezcla resultante se agitó a 60 °C, durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron y purificaron mediante TLC preparativa para dar el compuesto 110-2 (0.35 g, 0.92 mmol, 55 % de rendimiento). LCMS: RT = 0.944 min, m/z 379.0 $[M+H]^+$; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.40 (s, 1H), 1.54 (s, 18 H).

Etapa 2: *N,N*-Bis(*tert*-butoxicarbonil)-5-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il) tiazol-2-amina (110-3): A una solución del compuesto 110-2 (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) en tolueno (10 mL) se le agregó el compuesto 1 (69 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) y K_2CO_3 (109 mg, 0.79 mmol, 3.0 eq) bajo N_2 , seguido de la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.5 mg, 2.64

μmol, 0.01 eq) bajo N₂. La reacción se calentó a 110 °C, durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron, filtraron, concentraron y purificaron mediante TLC preparativa para dar el compuesto 110-3 (10 mg, 30 μmol, rendimiento del 11 %). LCMS: RT = 0.922 min, *m/z* 435.3 [M+H]⁺; ¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.65-2.63 (m, 2H), 1.34 (s, 18H), 0.82 - 0.80 (m, 1H), 0.37-0.35 (m, 2H), 0.03-0.00 (m, 2H).

Etapa 3: 5-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il) tiazol-2-amina (110-4): Una mezcla del compuesto 110-3 y el HCl se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentra para dar el compuesto 110-4.

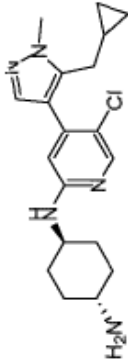
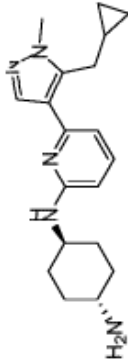
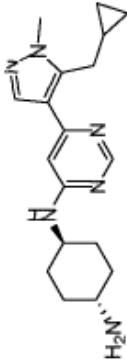
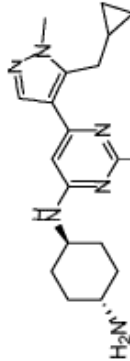
Etapa 4: *Tert*-butil 4-((5-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il) tiazol-2-il) amino) ciclohexil) carbamato (110-5): A una mezcla del compuesto 110-4 (1.0 eq) y *tert*-(4-oxociclohexil) carbamato de butilo (1.0 eq) en DCM se le agregan AcOH (1.0 eq) y NaBH(OAc)₃ (2.0 eq). La mezcla resultante se agita a 20 °C, durante 2 horas y luego se apaga con H₂O y se elabora para dar el compuesto 110-5.

Etapa 5: *N*¹-(5-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il) tiazol-2-il) ciclohexano-1,4-diamina (110-6): A una solución del compuesto 108-5 (1.0 eq) en DCM se le agrega TFA a 0 °C. La mezcla resultante se agita a 20 °C, durante 1 hora y luego se elabora para dar el compuesto 110-6, que se purifica adicionalmente con HPLC para dar el compuesto A110.

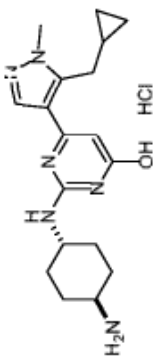
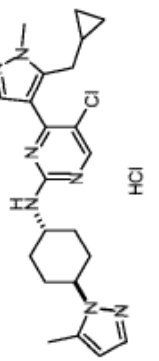
Ejemplo 8: Cribado de compuestos de respuesta a dosis en células RKO

Se incubaron células colorrectales RKO con diluciones en serie de cada uno de los compuestos (en un intervalo de concentración de 0.167-1.5 μM o 0.11-1 μM en DMSO) durante 16 horas a 37 °C. Las células se lavaron con PBS y las pellas celulares se incubaron con solución reguladora de lisis de proteínas fría que contenía un cóctel inhibidor de proteasa (1/200; Calbiochem) e inhibidores de fosfatasa (p-nitrofenilfosfato (PNPP) 20 mM, β-glicerofosfato 20 mM y ácido okadaico 300 nM). El análisis de Western blot (WB) se realizó mediante técnicas estándar. Las transferencias se incubaron con anticuerpos que detectan β-catenina (1/2,500; transducción de BD), p53 (mezcla de hibridomas DO-1 y 1801; dilución de 1:20 de sobrenadantes de cada uno), CKIα (C-19; 1/1,000; Santa Cruz Biotechnology) y fosfohistona H2AX (S139; 1/1,000; Millipore). Los anticuerpos secundarios fueron anticuerpos anti-ratón de cabra ligados a HRP, anti-conejo de cabra y anti-cabra de conejo (todos 1/10,000; Jackson). Las transferencias se desarrollaron usando ECL (GE Healthcare). Intensidades de señal correspondientes a β-catenina y estabilización y fosforilación de p53 de H2AX (γH2AX - un marcador de daño del ADN)- indicadores de inhibición de CKIα (Elyada et al., Nature 1991), fueron analizados por el software ImageJ. Las intensidades de señal relativas se representan en la tabla 1 (véase también en la figura 1), donde los valores de 1 corresponden a señales de células tratadas de forma simulada (DMSO).

Tabla 1 - Actividad de los compuestos de la invención

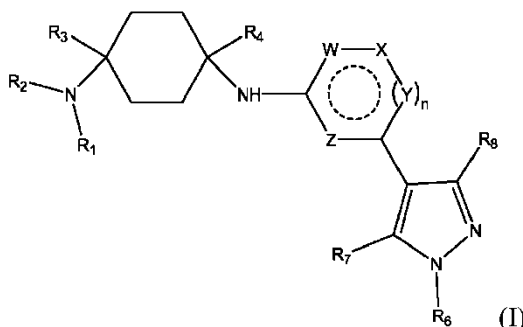
Comp.	Estructura	Masa (M+H ⁺)	Fosforilación de H2AX	Estabilización de p53	Estabilización de β-catenina
A104	 (1r,4r)-N1-(5-cloro-4-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il) ciclohexano-1,4-diamina	Calculado para C ₁₉ H ₂₇ ClN ₅ : 360.2; Encontrado: 360.1	20	20	9
A105	 (1r,4r)-N1-(6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il) ciclohexano-1,4-diamina	Calculado para C ₁₉ H ₂₈ N ₅ : 326.2; Encontrado: 326.2	1	2	5
A106	 (1r,4r)-N1-(6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il) ciclohexano-1,4-diamina	Calculado para C ₁₉ H ₂₇ N ₆ : 327.2; Encontrado: 327.2	1	1	9
A107	 N4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-6-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2,4-diamina	Calculado para C ₁₉ H ₂₈ N ₇ : 342.2; Encontrado: 342.2	1	2	4

(continuación)

Comp.	Estructura	Masa (M+H ⁺)	Fosforilación de H2AX	Estabilización de p53	Estabilización de β-catenina
A108	 2-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)amino)-6-(5-(ciclopropilmetil))-1-metil-1H-pirazol-4-il) pirimidin-4-ol	Calculado para C ₁₈ H ₂₇ ClN ₆ O: 378.9; Encontrado: 378.9	1	1	9
A102		Calculado para C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ N ₇ : 462.42; Encontrado: 462.42	1	1	4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre H; y alquilo C_1 - C_8 lineal y ramificado, alcoxi C_1 - C_5 lineal y ramificado, acilo C_1 - C_5 lineal y ramificado, arilo C_5 - C_{15} y heteroarilo C_3 - C_7 , cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, un éster, un éter, arilo C_5 - C_{15} , heteroarilo C_3 - C_7 y una amida; o

- 10 R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros que opcionalmente incluye al menos uno de N, O, NH, C=N, C=O y SO_2 , y está opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, arilo C_5 - C_{15} , heteroarilo C_3 - C_7 , hidroxilo, haluro y ciano;

R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C_1 - C_8 lineal y ramificado opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, alcoxi, arilo C_5 - C_{15} , heteroarilo C_3 - C_7 , un éster y una amida; o

- 15 R_1 o R_2 junto con R_3 y los átomos de carbono y nitrógeno están conectados cada uno para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 4-7 miembros que opcionalmente incluye al menos uno de N, NH, O, C=N, C=O y SO_2 , y está opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo C_1 - C_5 lineal o ramificado, arilo C_5 - C_{15} , heteroarilo C_3 - C_7 , hidroxilo, carbonilo y haluro;

- 20 W, X, Y y Z se seleccionan cada uno entre CH, CRs, CRsc, NH, N y S; con la condición de que al menos uno de W, X, Y y Z se seleccione entre NH, N y S; y siempre que, cuando W es N y Z es N, entonces X es CRsc o R_8 es distinto de H;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;

R_5 se selecciona entre OH, NH_2 y haluro; Rsc se selecciona entre OH y NH_2 ;

R_8 se selecciona entre H y haluro; y alquilo C_1 - C_8 lineal y ramificado, alqueno C_2 - C_8 lineal y ramificado y alquino C_2 - C_8 lineal y ramificado, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un haluro;

- 25 R_6 se selecciona entre alquilo C_1 - C_8 lineal y ramificado, alqueno C_2 - C_8 lineal y ramificado, alquino C_2 - C_8 lineal y ramificado, cicloalquilo C_5 - C_{10} y heterociclilo saturado e insaturado de 4-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo C_1 - C_8 lineal y ramificado, cicloalquilo C_3 - C_7 , heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C_5 - C_{15} , heteroarilo C_3 - C_7 , haluro, hidroxilo y haloalquilo C_1 - C_5 ; y

- 30 R_7 se selecciona entre alquilo C_1 - C_8 lineal y ramificado, alqueno C_2 - C_8 lineal y ramificado y alquino C_2 - C_8 lineal y ramificado, cada uno independientemente sustituido por al menos uno de cicloalquilo C_3 - C_7 , heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C_5 - C_{15} , heteroarilo C_3 - C_7 , haluro, hidroxilo y haloalquilo C_1 - C_5 .

2. El compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C_1 - C_8 lineal y ramificado opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, arilo C_5 - C_{15} , heteroarilo C_3 - C_7 , hidroxilo, un éster, un éter y una amida; o

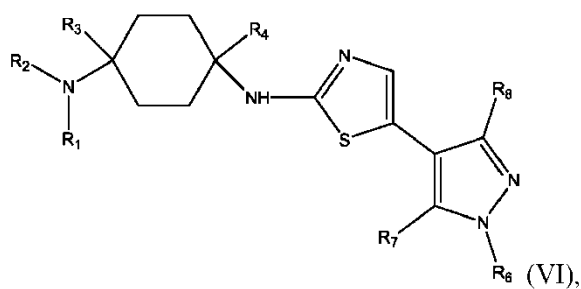
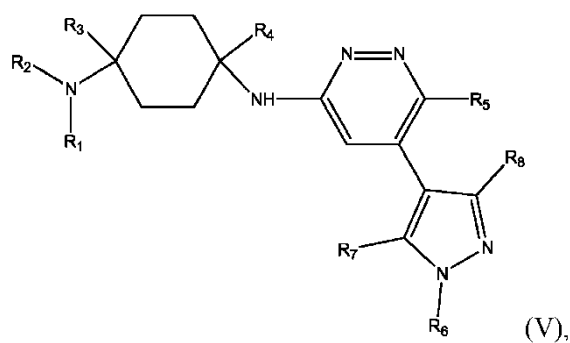
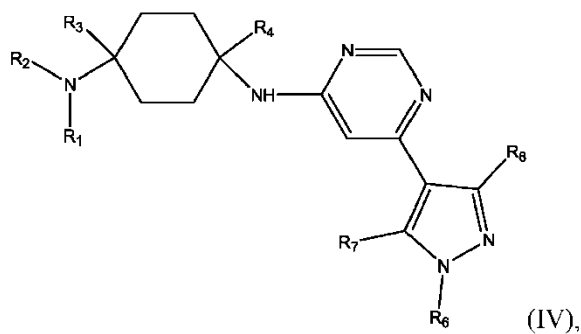
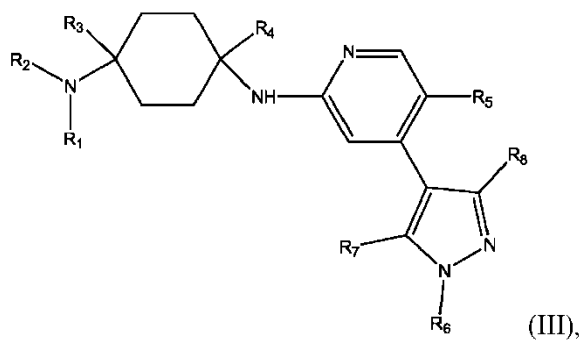
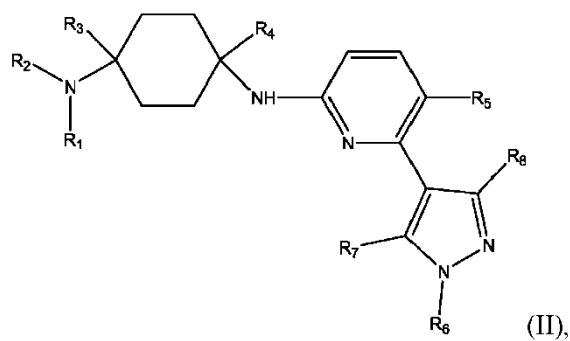
- 35 en el que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alcoxi C_1 - C_5 lineal y ramificado opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, un éster y una amida; o

en el que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre H y acilo C_1 - C_5 opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, un éster, un éter y una amida; o

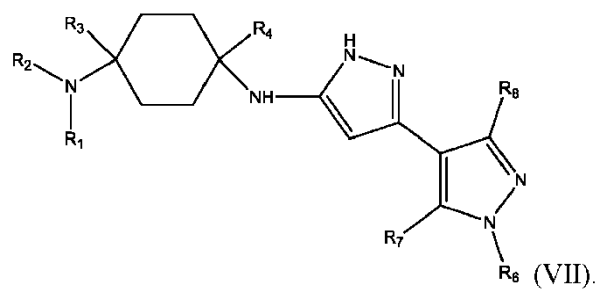
- 40 en el que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente entre H y arilo C_5 - C_{15} opcionalmente sustituido con al menos uno de haluro, hidroxilo, un éster, un éter y una amida.

3. El compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2,
en el que R₄ es H; o
en el que R₃ y R₄ son H.
- 5 4. El compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
en el que R₅ es haluro; o
en el que R₅ es NH₂; o en el que R₅ es OH.
- 10 5. El compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
en el que R₆ se selecciona entre H, Cl y alquilo C₁-C₄ lineal y ramificado; o en el que R₆ es H; y/o
en el que al menos uno de R₁ y R₂ es H; y/o
en el que R₆ seleccionado de alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₅-C₁₀ y heterociclilo de 4-6 miembros saturado e insaturado; y R₇ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, sustituido por al menos uno de cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C₅-C₁₅, heteroarilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y haloalquilo C₁-C₅; y/o
15 en el que R₆ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, cicloalquilo C₅-C₁₀ y heterociclilo saturado de 4-6 miembros; y/o
en el que R₇ es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido por al menos uno de cicloalquilo C₃-C₇ e hidroxilo; y/o
- 20 en el que R₆ se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, heterociclilo de 4-6 miembros saturado e insaturado o aromático, cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, haluro, hidroxilo y CF₃; y/o
en el que R₇ es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado sustituido por al menos un cicloalquilo C₃-C₇; y/o
- 25 en el que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros, que incluye opcionalmente al menos uno de N, O, NH, C=N, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal y ramificado, hidroxilo, haluro y ciano; y/o
en el que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros; y/o
- 30 en el que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que incluye al menos uno de N y O; y/o
en el que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno están conectados para formar un anillo aromático de 4-7 miembros que incluye opcionalmente al menos uno de N y O; y/o
en el que R₃ y R₄ son H; y/o
- 35 en el que R₁ o R₂ junto con R₃ y el átomo de carbono y nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que opcionalmente incluye al menos uno de N, NH, O, C=O y SO₂, y opcionalmente puede estar sustituido con al menos uno de alquilo C₁-C₅ lineal y ramificado, hidroxilo, carbonilo y haluro; y/o
en el que R₁ o R₂ junto con R₃ y el átomo de carbono y nitrógeno están conectados para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que incluye al menos uno de NH, O y C=O; y/o
en el que n es 1.
- 40 6. El compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
en el que n es 0; y/o
en el que uno de W, X, Y y Z es N; o
en el que dos de W, X, Y y Z es N; o
- 45 en el que dos de W, X, Y y Z se seleccionan independientemente entre NH, N, y S.

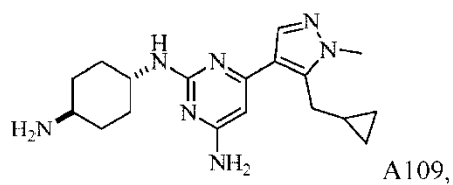
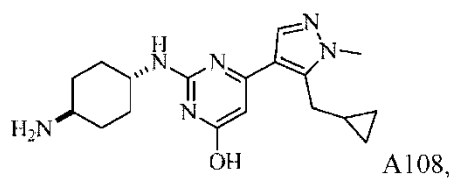
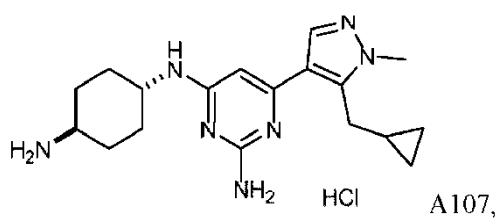
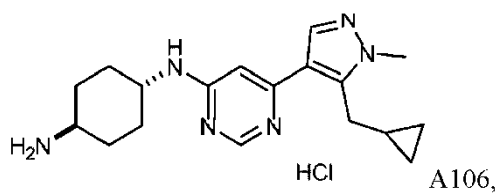
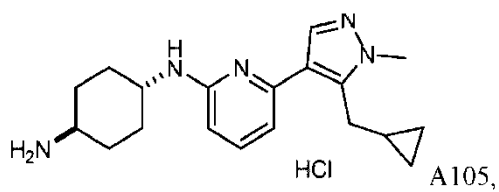
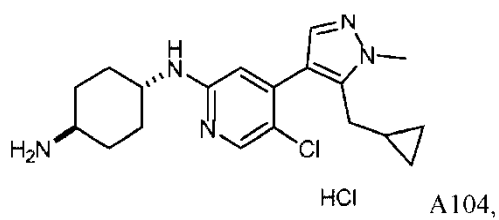
7. El compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona entre:



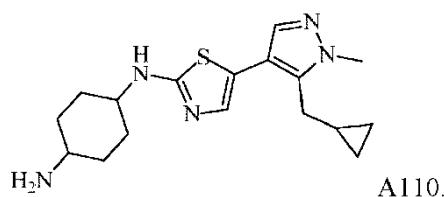
y



8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto se selecciona entre:



y



9. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

5 10. Un compuesto o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en:

(a) un método de inhibición de al menos uno de caseína quinasa I (CKI) y quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK1) en un sujeto que lo necesita; o

(b) un método de inhibición de la caseína quinasa I (CKI) en un sujeto que lo necesita; o

10 (c) un método de inhibición de la quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK1) en un sujeto que lo necesita;

en el que el método comprende administrar al sujeto el compuesto o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. Un compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de tratamiento de una afección, síntoma, o enfermedad asociada con una afección maligna en un sujeto que lo necesita, en el que el método comprende administrar al sujeto, el compuesto o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 en el que opcionalmente la afección maligna es cáncer o se selecciona entre neoplasias malignas hematológicas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mieloide aguda (AML), melanoma, cáncer de mama ER negativo, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL) y cáncer de cabeza y cuello;

en el que opcionalmente el cáncer tiene WT p53 o se selecciona entre leucemia, mieloma múltiple, melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer colorrectal; o

en el que opcionalmente el WT p53 es un biomarcador de la eficacia del compuesto.

25 12. Un compuesto o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, que comprende además inducir una respuesta de inmunoterapia del cáncer en el sujeto.

13. Un compuesto o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en:

(a) un método para inducir una respuesta de inmunoterapia en un sujeto que lo necesita; o

30 (b) un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio e inmunológico en un sujeto que lo necesita;

en el que el método comprende administrar al sujeto el compuesto o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Figura 1

